

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

ISSN 2079-9667

2015, № 1

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:

П.О. Богомолов,
А.О. Буеверов (зам. главного редактора),
А.В. Калинин,
Ю.А. Кучерявый,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
Е.А. Федосьина (ответственный секретарь),
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

Учредители:

Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 3000 экз.

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:

82127, 84981 – по каталогу
«Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Для корреспонденции: 127434, Москва, а/я 116

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени доктора и кандидата наук

Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы

гастроэнтерологии, гепатологии», 2015

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>А.А. Яковлев, Е.В. Эсауленко, М.Н. Погромская, И.П. Федуняк, В.Б. Мусатов</i> Рациональная маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами	3
<i>Е.И. Сас, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина</i> Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики.....	9
<i>М.Ю. Максимова, П.О. Богомолов, Т.В. Поддубная</i> Влияние личностных характеристик на отношение к болезни, обстоятельства инфицирования и приверженность лечению больных хроническим гепатитом С	18
<i>Е.А. Маевская, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев</i> Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога?	27
<i>С.С. Бацков, Ю.А. Сухонос</i> Эффективность лечения больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией препаратом «L-орнитина L-аспарат»	37
Школа клинициста	42
Правила для авторов	43

Scientific
and practical
journal
for clinicians

ISSN 2079-9667

2015, No 1

Editor-in-chief

V.T. Ivashkin

Production Manager

G.G. Piskunov

Editorial Board:

P.O. Bogomolov,
A.O. Buyeverov (deputy editor-in-chief),
A.V. Kalinin,
Yu.A. Kucheryavy,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhmanov,
E.A. Fedosina (secretary-editor),
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

Founders:

Russian gastroenterological
association,
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

The publisher:

Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

Periodicity of the edition:

bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>A.A. Yakovlev, Ye.V. Esaulenko, M.N. Pogromskaya, I.P. Fedunyak, V.B. Musatov</i> Rational referral tactics of chronic viral hepatitis patients.....	3
<i>Ye. I. Sas, D. V. Blinov, U. V. Zimovina</i> Features of patients treated by essential phospholipids at real life conditions.....	9
<i>M. Yu. Maksimova, P. O. Bogomolov, T. V. Poddubnaya</i> Effect of personality features on the attitude to disease, contamination circumstances and treatment compliance of chronic hepatitis C patients.....	18
<i>Ye. A. Mayevskaya, Yu. A. Kucheryavy, I. V. Mayev</i> Non-alcoholic fatty liver disease and chronic constipation: casual or obvious association in practice of the gastroenterologist?.....	27
<i>S. S. Batskov, Yu. A. Sukhonos</i> Efficacy of L-ornithine-L-aspartate in liver cirrhosis with hepatic encephalopathy.....	37
Tutorial for clinician.....	42
Rules for authors.....	43

Рациональная маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами

А.А. Яковлев¹, Е.В. Эсауленко², М.Н. Погромская³, И.П. Федуняк³, В.Б. Мусатов¹

¹ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

³ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Яковлев Алексей Авенирович — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: gib30f@mail.ru; 191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3.

Эсауленко Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». Контактная информация: eve-grmu@mail.ru 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Погромская Маргарита Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». Контактная информация: gib30f@mail.ru; 191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3.

Федуняк Иван Павлович — кандидат медицинских наук, доцент ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». Контактная информация: gib30f@mail.ru; 191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3.

Мусатов Владимир Борисович — кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: doctormusatov@gmail.com; 191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3.

Цель исследования. Разработать рациональную экономически обоснованную модель маршрутизации оказания специализированной медицинской помощи пациентам, инфицированным гепатотропными вирусами.

Материал и методы. В качестве объекта изучения использовали опубликованные в доступной научной литературе и регламентирующих документах Минздрава России материалы, интерпретируемые авторами с учетом собственных предложений по усовершенствованию оказания помощи пациентам с *хроническими вирусными гепатитами* (ХВГ) на территории отдельно взятого региона РФ.

Результаты. В статье подробно представлена рациональная схема маршрутизации пациентов с ХВГ в г. Санкт-Петербурге с характеристикой уровней и объемов оказания им медицинской помощи. Маршрут оказания специализированной медицинской помощи включает обследование первично выявленных пациентов (первый уровень), углубленное обследование (второй уровень, первый этап) и проведение противовирусной терапии (второй уровень, второй этап) в специализированных стационарах.

Выводы. Первично выявленных пациентов с маркерами вирусных гепатитов В, С и др. необходимо направлять в специализированные центры для углубленного обследования в соответствии с рекомендациями международного и территориального уровней. Финансовое обеспечение противовирусного лечения пациентов с ХВГ должно входить в программы обязательного медицинского страхования. Посредством заключения тарифного соглашения необходимо установить тарифы на лечение пациентов данной категории в рамках территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, организация медицинской помощи, маршрутизация.

Rational referral tactics of chronic viral hepatitis patients

A.A. Yakovlev, Ye.V. Esaulenko, M.N. Pogromskaya, I.P. Fedunyak, V.B. Musatov

The aim of the study. To develop a rational cost-based referral management model to provide specialized medical care to patients infected with hepatotropic viruses.

Material and methods. As the object of study were used materials that were published in the available scientific literature and regulatory documents of the Russian Ministry of health, interpreted by the authors

with regard to its proposals improving patient care with CVH on the territory of the concrete region of the Russian Federation.

Results. In the article are presented an efficient referral management model of patients with chronic viral hepatitis in St. Petersburg, including characteristic of levels and volumes of care. The referral management of providing specialized medical care includes examination of new detected patients (first level), in-depth examination (second level, first stage) and antiviral therapy (second level, second stage) in the specialized hospitals.

Conclusions. New detected patients with markers of viral hepatitis B, C and others should be sent to specialized centers for in-depth examination in accordance with the recommendations of the international and regional levels. Financial support antiviral treatment of patients with chronic viral hepatitis should be included in the program of obligatory medical insurance. According to a collective agreement it is necessary to set the tariffs for the treatment of patients in this category in framework of the territorial programs of state guarantees of free medical care to citizens.

Key words: chronic viral hepatitis, the organization of medical care, referral management.

Введение

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) — одна из основных современных медико-социальных проблем глобального мира. По данным ВОЗ, в мире насчитывается 350 млн больных *вирусным гепатитом В* (HBV) и 250 млн — *вирусным гепатитом С* (HCV) [1]. Учитывая, что численность населения Земли на 01.01.2014 г. составила более 7 млрд 137 млн человек, распространенность HCV составляет приблизительно 4,5%, а HBV — 5% от всей популяции [1].

Согласно критериям оценки распространенности вирусных гепатитов в разных странах и регионах, предложенным ВОЗ, Российская Федерация относится к странам со средней интенсивностью заболеваемости ВГВ и высокой распространенностью ВГС [2]. Однако общее число инфицированных как HCV (около 2 млн), так и HBV (около 5 млн) позволило отнести ХВГ к широко распространенным (массовым) заболеваниям [3].

Доказано, что ХВГ — это тяжелые заболевания с возможным развитием в исходе цирроза печени и/или гепатокарциномы [4]. За 13 лет наблюдения (1999–2012 гг.) заболеваемость *хроническим гепатитом С* (ХГС) в РФ увеличилась с 12,9 до 39,1⁰/₀₀₀₀, в Северо-Западном федеральном округе — с 34,6 до 68,4⁰/₀₀₀₀.

В 2010 г. в Санкт-Петербурге этот показатель достиг 125,7⁰/₀₀₀₀ [5]. Ежегодно в РФ от поражений печени, связанных с *хроническим гепатитом В* (ХГВ), умирают не менее 250 000 человек (девятое место в структуре общей смертности).

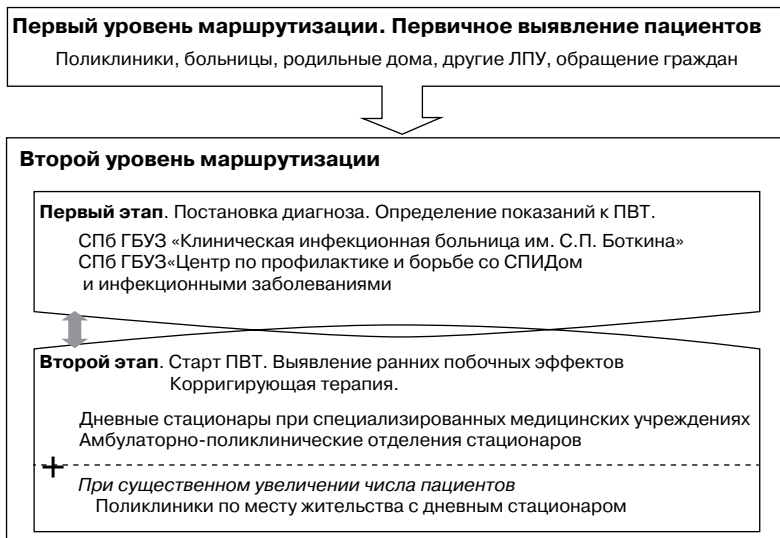
ХВГ — заболевания, характеризующиеся высоким уровнем первичной инвалидизации и смертности населения, обуславливающие уменьшение продолжительности жизни больных. Необходимо отметить, что из всех инфекционных заболеваний, регистрируемых в РФ, вирусные гепатиты наносят наибольший экономический ущерб на 1 случай заболевания, а по суммарному экономическому ущербу уступают только гриппу и ОРВИ [6]. Учитывая массовость и тяжесть естественного течения ХГВ и ХГС, в 2004 г. они внесены в перечни социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих, что свидетельствует об актуальности рассматриваемого вопроса и необходимости его решения в государственном масштабе [7].

Оказание специализированной медицинской помощи больным вирусными гепатитами на территории РФ с 2007 г. осуществляли в соответствии с Федеральной целевой программой «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 годы)», в рамках которой активно реали-

зовали подпрограмму «Вирусные гепатиты» [8]. Однако за указанный период времени значительно увеличилось число коинфицированных пациентов с ВИЧ-инфекцией/СПИДом в продвинутой стадии [9, 10], нуждающихся в проведении *противовирусной терапии* (ПВТ) в связи как с основным диагнозом ВИЧ-инфекции, так и с прогрессированием ХВГ. Вследствие этого большинство средств было направлено на лечение именно пациентов указанной категории как нуждающихся в ПВТ в первую очередь — по жизненным показаниям.

С 2013 г. по настоящее время бесплатно по Федеральной программе необходимыми лекарственными средствами обеспечивают только льготные категории граждан, в том числе инвалидов. Остальные граждане вынуждены проходить обследование и приобретать лекарственные препараты на собственные средства. В Санкт-Петербурге в соответствии с Региональной программой больным ХВГ предоставляется 50% скидка на противовирусные препараты. Учитывая уровень средней заработной платы в Санкт-Петербурге (37,5 тыс. руб.) и высокую стартовую стоимость препаратов, лечение для большинства больных недоступно. В настоящее время доля пациентов с ХГС, получивших ПВТ, ничтожна.

21.01.2014 г. состоялось видеоселекторное совещание Департамента организации медицинской



Маршрутизация пациентов с впервые выявленными маркерами ХВГ в Санкт-Петербурге.

помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России на тему «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи больным с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ)» [11]. На совещании обсуждали аспекты организации медицинской помощи пациентам данной категории, в том числе финансирование медицинского обеспечения при ХВГ, на примере Московской области. Отмечено, что маршрутизация пациентов, разработка стандартов диагностики и лечения в рамках программы *обязательного медицинского страхования* (ОМС), селекция пациентов, нуждающихся в лекарственном обеспечении, а также развитие региональных программ являются основой организации медицинской помощи пациентам с ХВГ.

В Санкт-Петербурге уже имеется опыт оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ХГС, вызванным вирусом 2-го и 3-го генотипов [12], с привлечением средств *фонда ОМС* (ФОМС). Анализ результатов показал, что возможна эффективная ПВТ при использовании препаратов стандартного «короткого» интерферона отечественного производства в сочетании с рибавирином. Подобная схема маршрутизации разработана и внедрена также в Вооруженных силах РФ для

лечения военнослужащих, больных ХВГ [13].

Таким образом, появился новый термин — «маршрутизация». Маршрутизация — новая организационная технология, инструмент внедрения порядков оказания медицинской помощи больным по профилям и медицинских стандартов по нозологиям.

Актуальность проблемы обусловливает необходимость совершенствования организации оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ХВГ.

Цель настоящей работы — разработать рациональную экономически обоснованную модель маршрутизации оказания специализированной медицинской помощи пациентам, инфицированным гепатотропными вирусами.

Материал и методы исследования

В качестве объекта изучения использовали опубликованные в доступной научной литературе и регламентирующих документах Минздрава России материалы, интерпретируемые авторами с учетом собственных предложений по усовершенствованию оказания помощи пациентам с ХВГ на территории отдельно взятого региона РФ.

Результаты исследования и их обсуждение

Модель организации оказания медицинской помощи пациентам с вирусными гепатитами представлена на рисунке.

В настоящее время в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами и нормами серозидемиологический контроль населения с целью выявления лиц, инфицированных HCV и HBV, в обязательном порядке проводят при плановой госпитализации в соматические стационары, родильные дома и другие *лечебно-профилактические учреждения* (ЛПУ), а также при самостоятельном обращении граждан [14]. Выявление лиц, инфицированных HBV и HCV, основано на определении скрининговых маркеров вирусов — HBsAg и HCVAb — в сыворотке крови с применением *иммуноферментного анализа* (ИФА) [15]. Данные исследователей, опубликованные в научной литературе в последние годы, свидетельствуют о необходимости расширения панели скрининговых маркеров вирусов — HBV и HCV. Все чаще описывают случаи occultных ХВГ, которые остаются нераспознанными [16]. Следовательно, необходимо увеличить количество скрининговых маркеров вирусов, добавив в их перечень «глубинные», т.е. использовать полный серологический профиль, — **первый уровень маршрутизации**.

При первичном обнаружении маркеров HBV, HCV и других гепатотропных вирусов в ЛПУ пациентов направляют в специализированное учреждение/стационар для проведения углубленного обследования и формирования окончательного диагноза — **второй уровень маршрутизации**.

Первый этап второго уровня маршрутизации пациентов с ХВГ: обследование больных проводят в режиме круглосуточного или дневного специализированного стационара. В Санкт-Петербурге пациентов с ХВГ госпитализируют

в дневные стационары СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» и СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», где им оказывают медицинскую помощь по профилю «инфекционные болезни» в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга [17].

Обследование пациентов с ХВГ проводят в соответствии с международными и российскими рекомендациями, а также регламентирующими документами, действующими на территории РФ [18–21].

1. Для уточнения этиологии и фазы инфекционного процесса при обследовании пациентов с ХВГ используют серологические, молекулярно-биологические и молекулярно-генетические методы. ИФА проводят для определения основных маркеров HBV: HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb-IgM и HBcAb-IgG. Для подтверждения или исключения супер/коинфицирования HDV осуществляют детекцию сыворотки крови на HDVAb-IgM и HDV-IgG. Следующий диагностический уровень — определение жизненного цикла вирусов (качественная *полимеразная цепная реакция* — ПЦР), их количественная оценка (вирусная нагрузка, количественная ПЦР) и установление генотипа/субгенотипа.

2. С целью определения фазы заболевания (степень выраженности фиброза печени) используют инвазивные и/или неинвазивные методы исследования (пункционная биопсия печени, эластометрия, фибротест).

3. Синдромальную диагностику проводят с учетом результатов клинико-лабораторных исследований.

После установления окончательного диагноза составляют план дальнейшего ведения пациента с определением необходимости проведения ПВТ, что отражает окончание первого этапа.

Второй этап второго уровня маршрутизации пациентов с ХВГ: дальнейшее лечение пациентов

осуществляют в дневном стационаре в соответствии с заключением врачебной комиссии специализированных стационаров (СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» и СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями») и на основании соответствующих приказов Минздрава России [22, 23]. Постановку диагноза, выбор терапевтической тактики, старт ПВТ, мониторинг эффективности лечения, коррекцию ПВТ осуществляют лечащие врачи специализированных ЛПУ на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований и в строгом соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами и нормами [14].

На каждого пациента дневного стационара заводят «Медицинскую карту стационарного больного» (форма № 003/У), утвержденную приказом Минздрава СССР [24], в которую вносят: направление на госпитализацию из ЛПУ (форма № 057/У) [25], утвержденное приказом Минздравсоцразвития России, копии паспорта, полиса ОМС, заключения врача-специалиста, информированное добровольное согласие пациента на проведение предложенных видов медицинских вмешательств [26].

Лечащий врач ведет дневник наблюдения, в котором также фиксирует результаты осмотров, лабораторных и, при необходимости, инструментальных исследований, отражающие состояние пациента. На основании результатов клинико-лабораторного обследования пациента врач делает заключение о нежелательных явлениях, раз-

вившихся на фоне терапии, оценивает их тяжесть и решает вопрос о необходимости госпитализации в специализированное отделение, работающее круглосуточно. Бланки с результатами лабораторных и, при необходимости, инструментальных исследований вклеивают в карту в следующем порядке:

— результаты общего анализа крови, который выполняют через 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 нед проведения ПВТ;

— результаты биохимического анализа крови и оценки коагулограммы — через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 нед лечения;

— результаты количественной ПЦР — в 1-е сутки терапии и через 12 нед лечения;

— результаты качественной ПЦР — через 4 и 24 нед ПВТ.

Этапный эпикриз, в котором описывают динамику состояния пациента, схему, эффективность и безопасность ПВТ, оформляют один раз в 3 мес с общим числом осмотров — 7. При необходимости (развитие негативных явлений в ответ на проводимую терапию) число визитов увеличивают до 12. После завершения курса ПВТ пациента выписывают из дневного стационара с оформлением выписного эпикриза, содержащего информацию о состоянии здоровья, эффективности и безопасности терапии.

Лекарственное обеспечение пациентов с ХВГ *противовирусными препаратами* (ПВП) осуществляют за счет средств ФОМС. Установленный порядок лекарственного обеспечения ПВП применяют ко всем категориям боль-

Стоимость терапии пациента с хроническим вирусным гепатитом С 1-го генотипа (в рублях) в зависимости от используемых препаратов

Пегинтрон + веро-рибавирин	1 016 488,00
Пегинтрон + ребавирин	903 773,00
Пегасис + веро-рибавирин	884 643,00
Пегасис + ребавирин	771 928,00
Альгерон + ребавирин	536 253,00

ных с ХВГ. При нахождении пациента в отделении ЛПУ или дневном стационаре амбулаторно-поликлинического отделения стационара либо поликлиники с дневным стационаром по месту жительства выдачу ПВП осуществляют в установленном порядке из аптеки ЛПУ, а в случае отсутствия аптеки — из дневного стационара поликлиники, в котором выделены места для хранения ПВП, оборудованные в соответствии с действующими нормативно-правовыми документами.

По данным экономического отдела СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина», истинные затраты на клиничко-лабораторный мониторинг и терапию в дневном стационаре в среднем составляют 822 617,00 руб. (в ценах 2014 г.) без учета затрат на сопутствующую терапию (см. таблицу).

Терапия больных ХГС 2/3-го генотипа с использованием пролонгированных интерферонов обходится в 2 раза дешевле из-за уменьшения продолжительности лечения. Следует отметить, что эффективность терапии пролон-

гированными препаратами существенно выше, чем при использовании стандартных «коротких» интерферонов, доступных пациентам.

Главный врач ЛПУ согласовывает объемы помощи, оказываемой в учреждении больным ХВГ в рамках программы ОМС, с региональным ФОМС. Каждое ЛПУ самостоятельно производит закупку ПВП для лечения больных ХВГ в рамках текущего финансирования в системе ОМС. За получение, ведение предметно-количественного учета, соблюдение правил хранения и выдачу ПВП в аптеке ЛПУ ответственность несет заведующая аптекой или сотрудник аптеки, назначенные приказом по ЛПУ. За получение из аптеки ЛПУ (или от поставщика), ведение предметно-количественного учета, организацию и соблюдение правил хранения ПВП, а также за выдачу их пациентам с ХВГ в отделениях ЛПУ, амбулаторно-поликлиническом отделении стационара и дневного стационара ЛПУ отвечает старшая медицинская сестра отделения. В дальнейшем при увеличении числа пациентов возможно привлечение

поликлиник, имеющих дневные стационары, лицензированные по профилю «инфекционные болезни».

Заключение

Необходимо организовать обязательное направление первично выявленных пациентов с маркерами HBV, HCV и других гепатотропных вирусов в специализированные центры для углубленного обследования в соответствии с рекомендациями международного и территориального уровней. Пациентам, нуждающимся в ПВТ, помощь должна быть оказана в специализированных центрах в рамках круглосуточного и дневного стационаров и амбулаторно-поликлинического отделения. Финансовое обеспечение ПВТ больных ХВГ должно входить в программы ОМС. Необходимо тарифным соглашением установить тарифы на лечение пациентов с ХВГ в рамках территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам.

Список литературы

1. Вирусный гепатит. Доклад секретариата Всемирной организации здравоохранения. 63 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Пункт 11.12 повестки дня. A63/15 от 25.03.2010 г. [Электронный ресурс] // Режим доступа: www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15_ru
2. Пименов Н.Н. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н. Н. Пименов, В. П. Чуланов, С. В. Комарова и др. // Эпидемиол. и инфекцион. бол.— 2012. — № 3. — С. 4–9.
3. Шахгильдян И.В. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С в Российской Федерации / И.В. Шахгильдян, А.А. Ясинский, М.И. Михайлов и др. // Мир вирусных гепатитов.— 2008.— № 5.— С. 11–16.
4. Thompson C.J. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis / C.J. Thompson, G. Rogers, P. Hewson et al. // Health Technol Assess.— 2007.— N 11.— P. 3–7.
5. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9-й выпуск / Под ред. В.И. Покровского, А.Б. Желтухи. — СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2013. — 168 с.
6. Жданов К.В. Вирусные гепати-

- ты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.
7. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.rg.ru/2004/12/07/perechni-doc-dok.html>
8. Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 годы)» (Собрание законодательства РФ, 2012, N 8, ст. 1018) [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://base.garant.ru/70181818/#ixzz3A9R3ziP4>
9. Покровский В.В. Распространенность ВИЧ-инфекции. В кн.: ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство / Под ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 608 с.
10. Рахманова А.Г. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. по материалам Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев, М.И. Дмитриева и др. // Казанск. мед. журн.— 2012.— Т. 93, № 4.— С. 522–526.
11. Информационное письмо Минздрава РФ «О совершенствовании оказания медицинской помощи больным

- с хроническими вирусными гепатитами» от 18.04.2014 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/4/stranitsa-857/stranitsa-920>
12. Эсауленко Е.В. Вирусологический мониторинг при комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С с использованием отечественных препаратов / Е.В. Эсауленко, О.Е. Никитина, М.С. Селькова и др. // Terra Medica.— 2009.— № 4.— С. 10–12.
13. Жданов К.В. Организация медицинской помощи военнослужащим, больным хроническими вирусными гепатитами, в Вооруженных силах РФ / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов и др. // Инфектология.— 2012.— Т. 4, № 4.— С. 90–96.
14. Профилактика вирусных гепатитов. Общие требования к эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.958-00 (утв. Минздравом РФ 01.02.2000 г.) [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://nursemanager.ru/.../profilaktika-virusnyx-gepatitov-sp-31958-00.htm>
15. Приказ Минздрава РФ № 322 от 21.10.2002 «О применении в практике здравоохранения иммуноферментных тест-систем для выявления поверхностного антигена вируса гепатита «В» (HBsAg) и антител к вирусу гепатита «С» (анти-HCV) в сыворотке крови человека.) [Электронный ресурс]

// Режим доступа: <http://mz.mosreg.ru/userdata/106-300.doc>

16. Marusawa H. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen / H. Marusawa, S. Uemoto, M. Hijikata et al. // *Hepatology*.— 2000. — Vol. 31. — P. 488–495.

17. Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 30.06.2008 N 361-р «Об утверждении Порядка направления пациентов на плановую госпитализацию в стационары взрослой сети системы обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга» [Электронный ресурс] // Режим доступа: russia.bestpravo.ru/piter2008/2008/list26.htm

18. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука, М.В. Маевской // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2013. — Т. 23, № 2. — С. 41–70.

19. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука, М.В. Маевской

// *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2014. — Т. 24, № 3. — С. 58–88.

20. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.

21. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 57, N 1. — P. 167–185.

22. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 № 786н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите В» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.01.2013 № 26645) [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://mzsrif.consultant.ru/page.aspx?1030163>

23. Приказ Минздрава РФ от 07.11.2012 № 685н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С» (Зарегистрировано в Минюсте России 23.01.2013 № 26699) [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://medspecial.ru/forum/forum88/topic1003>

24. Приказ Минздрава СССР от 4 октября 1980 г. № 1030 «Об утверждении форм первичной медицинской документации

учреждений здравоохранения» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://base.garant.ru/4171927/#ixzz3A9Zw1mwm>

25. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22 ноября 2004 г. № 255 «О порядке оказания первичной медико-санитарной помощи гражданам, имеющим право на получение набора социальных услуг» [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://base.garant.ru/12137975/#ixzz3A9apVPdu>

26. Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 № 1177н «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства» (Зарегистрировано в Минюсте России 28.06.2013 № 28924) [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_149084/

Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики

Е. И. Сас, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, кафедра терапии усовершенствования врачей № 2;
РНИМУ им. Н. И. Пирогова; ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Сас Евгений Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии усовершенствования врачей № 2 Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Контактная информация: doctorsas@rambler.ru; 191036, г. Санкт-Петербург, Суворовский пр-т., д. 63.

Блинов Дмитрий Владиславович — кандидат медицинских наук, РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Контактная информация: г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Зимовина Ульяна Владимировна — кандидат медицинских наук, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

Широкое распространение эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ; Эссенциале форте® Н) в клинической практике в Российской Федерации предопределило необходимость анализа и систематизации эпидемиологических данных. Настоящее исследование было разработано с целью определения наиболее частых показаний к назначению ЭФЛ, оценки их безопасности и эффективности в отношении купирования клинических симптомов врачом и пациентом.

Цель исследования. Основная цель — характеристика в условиях повседневной клинической практики профиля амбулаторных пациентов с впервые выявленным или ранее диагностированным заболеванием печени с желудочно-кишечными симптомами, получающих ЭФЛ в составе комплексной терапии.

Материал и методы. В исследование были включены 2450 пациентов из 98 медицинских центров. Неинтервенционное исследование состояло из двух фаз: первая фаза — кросс-секционное исследование для оценки профиля пациентов, принимающих препарат «Эссенциале форте® Н», и показаний к назначению этого препарата; вторая фаза (проспективная) — последующее наблюдение за 20% пациентов, участвовавших в первой фазе, с целью оценки их приверженности схеме лечения.

Результаты. У 15,8% (386/2450) пациентов выявлена сочетанная патология; стеатоз печени диагностирован у 46,7% (1144/2450) больных, заболевания печени, связанные с ожирением, — у 314/2450 (12,8%), заболевания печени, связанные с диабетом, — у 158/2450 (6,4%), хронический вирусный гепатит — у 18,3% (448/2450) пациентов.

На этапе включения пациентов в исследование для лечения заболеваний печени наиболее часто назначали гепатопротекторы — 2291/2450 (93,5%) больным, гипотензивные средства — 1201/2450 (49,0%), гиполлипидемические препараты — 1060/2450 (43,3%), гипогликемические средства — 457/2450 (18,7%) больным. Липотропные препараты получали 319/2450 (13,0%) больных, детоксицирующие средства — 282/2450 (11,5%), противовирусные препараты — 147/2450 (6,0%), иммуностропные препараты — 73/2450 (3,0%) пациентов.

Досрочно прекратили лечение Эссенциале форте® Н 15/490 (3,0%) пациентов: самостоятельно приняли решение 8/490 (1,6%), в связи с улучшением состояния здоровья — 5/490 (1,0%), из-за возникновения нежелательных явлений — 2/490 (0,4%). В основном как врачи, так и пациенты были удовлетворены клинической эффективностью препарата: средняя оценка составила $9,2 \pm 1,5$ балла по 10-балльной шкале.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высоком уровне комплаентности и безопасности препарата «Эссенциале форте® Н» в повседневной клинической практике при продолжительности лечения до 12 нед. В настоящее время в России не доступны современные клиниче-

ские рекомендации по ведению пациентов с перечисленными заболеваниями, поэтому представляется необходимым разработать такие рекомендации и ознакомить с ними практикующих специалистов.

Ключевые слова: болезни печени, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, стеатоз, фосфатидилхолин, эссенциальные фосфолипиды.

Features of patients treated by essential phospholipids at real life conditions

Ye. I. Sas, D. V. Blinov, U. V. Zimovina

Essential phospholipids (EPL, Essentiale Forte® N) are widely utilized in Russian Federation, that required arrangement and analysis of epidemiological data. Original investigation has been developed to assess the most frequent indications for EPL prescription, estimation of their safety and efficacy in relation to clinical symptoms, according to doctors' and patients' opinion.

Aim of investigation. The main goal was to describe of profile of out-patients with newly diagnosed or already established liver disease with gastro-intestinal symptoms, receiving EPL within combined treatment modes in routine clinical practice.

Material and methods. Overall 2450 patients from 98 medical centers have been included in the study. Non-interventional study included two phases: the first - cross-sectional investigation to estimate profile of the patients receiving «Essentiale forte® N», and indications for prescription of this agent; the second — prospective phase consisted in follow-up of 20% of the first phase patients to evaluate their treatment compliance.

Results. In 15,8% of patients (386/2450) combined pathology is revealed; liver steatosis was diagnosed in 46,7% (1144/2450) of patients; obesity-related liver diseases in 314/2450 (12,8%), diabetes-related liver diseases in 158/2450 (6,4%), chronic viral hepatitis — in 18,3% (448/2450) of patients.

At the time of enrollment of patients to the study they most frequently received hepatoprotectors for treatment of liver diseases — 2291 of 2450 cases (93,5%), hypotensive drugs — 1201 of 2450 cases (49,0%), hypolipidemic agents — 1060 of 2450 cases (43,3%), hypoglycemic drugs — 457 of 2450 patients (18,7%). Lipotropic drugs received 319 of 2450 patients (13,0%), detoxicating agents — 282 of 2450 patients (11,5%), antiviral drugs — 147 of 2450 patients (6,0%), immunotropic agents — 73 of 2450 patients (3,0%).

Premature termination of Essentiale forte® N took place in 15 of 490 cases (3,0%): patient's self-cancellation in 8 of 490 cases (1,6%), due to improvement of health state — 5/490 (1,0%), due to adverse events development — in 2 of 490 cases (0,4%). In most of the cases both physicians and patients were satisfied by clinical efficacy of the drug: the average estimate was $9,2 \pm 1,5$ points by 10-point scale.

Conclusion. Study results indicate high level of compliance and safety of «Essentiale forte® N» in routine clinical practice for up to 12 wks treatment. Nowadays no clinical guidelines on management of above-mentioned diseases are available in Russia, therefore it is necessary to develop such guidelines and to introduce them to practicing experts.

Key words: liver diseases, non-alcoholic fatty liver disease, alcohol-induced liver disease, steatosis, phosphatidylcholine, essential phospholipids.

Хронические заболевания печени представляют собой серьезную проблему для здравоохранения, поскольку часто служат причиной как ухудшения качества жизни больных, так и снижения эффективности терапии основного заболевания, а в ряде случаев (вирусные и алкогольные гепатиты) и причиной летальных исходов. Так, в мире насчитывается около 350 млн больных гепатитом В и 150 млн больных гепатитом С [1, 20], которые являются одним из

основных факторов риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 9, 12].

В настоящее время продолжает увеличиваться распространенность *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП). Начиная с 2007 г., когда под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (президент — акад. РАН В.Т. Ивашкин) было проведено первое масштабное исследование DIREG, в котором приняли участие 30754 пациента

в возрасте от 18 до 80 лет, получены достоверные данные о распространенности НАЖБП в РФ [8]. Согласно результатам этого исследования, распространенность НАЖБП среди взрослого населения РФ составила 27%, в том числе стеатоз печени диагностирован у 80,3% обследованных, неалкогольный стеатогепатит — у 16,8%, цирроз печени — у 2,9%. В настоящее время проводят исследование DIREG-2, в которое предполагают включить около 50000 пациентов

из 21 города РФ. Одна из задач исследования DIREG-2 — оценка динамики распространенности НАЖБП в период с 2007 по 2014 г., которая позволит получить ценные статистические данные, учитывая масштаб включенной популяции и географическую распространенность исследований.

Данные о распространенности НАЖБП в РФ в целом соответствуют данным, полученным в странах Западной Европы, в которых распространенность этой патологии среди взрослого населения составляет приблизительно 20–30% [30], причем в популяции больных с ожирением или *сахарным диабетом* (СД) 2-го типа она увеличивается до 70–90% [11, 32]. Таким образом, СД 2-го типа и ожирение — основные факторы риска развития НАЖБП [3, 16, 17].

Одной из наиболее частых причин заболевания печени в Европе также является *алкогольная болезнь печени* (АБП). Так, около 10% взрослых злоупотребляют алкоголем, в связи с чем у них высок риск развития заболеваний печени. У 90% лиц, употребляющих алкогольные напитки в чрезмерном количестве, развивается стеатоз печени, а в последующем — воспалительные изменения, которые у 15% из них приводят к формированию цирроза печени [15, 22, 25]. Следует обратить внимание на необходимость детализации распространенности АБП в РФ, что предопределило разработку и проведение в следующем году многоцентрового эпидемиологического исследования, в ходе которого будут получены релевантные данные о распространенности АБП в РФ.

Лечение больных с НАЖБП основано на коррекции компонентов метаболического синдрома и собственно гепатопротекторной терапии [2]. Одним из приоритетов при ведении пациентов с заболеваниями печени является применение в составе комплексной терапии гепатопротекторов, обладающих антиоксидантными, антипролиферативными и антифибротиче-

скими свойствами [6]. Результаты многочисленных многоцентровых проспективных исследований, проведенных с целью оценки клинической эффективности *эссенциальных фосфолипидов* (ЭФЛ; *Essential Phospholipids* — EPL), свидетельствуют о том, что эти препараты оказывают влияние как на субъективные симптомы (тяжесть в правом подреберье, повышенную утомляемость, отсутствие аппетита и т. п.), так и на объективные показатели (гепатомегалия, результаты УЗИ, биохимические анализы крови, гистологическая картина).

«Эссенциале форте® Н» — препарат высокоочищенных фосфолипидов, полученных из соевых бобов, его активный ингредиент — 3-*sn*-фосфатидилхолин. Несмотря на широкое использование Эссенциале форте® Н в РФ, систематических исследований по изучению практики его назначения, преобладающих показаний к применению, профиля пациентов и их отношения к терапии не проводили. Для решения этих задач было спланировано данное эпидемиологическое исследование, разработанное в соответствии с рекомендациями по надлежащей эпидемиологической практике «Good Epidemiological Practice (GEP)», принятыми международным сообществом, и руководством по репортированию наблюдательных исследований «Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)» [38]

Цель исследования — оценить профиль амбулаторных пациентов, получающих Эссенциале форте® Н в составе стандартной комплексной терапии впервые выявленных или ранее диагностированных заболеваний печени с гастроинтестинальными симптомами, в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы исследования

Описательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование включало две фазы:

первая фаза — кросс-секционное исследование для оценки профиля пациентов, которым назначают Эссенциале форте® Н, и практики назначения этого препарата;

вторая фаза — проспективное наблюдение за 20% участников первой фазы исследования для оценки соблюдения режима лечения.

В ходе проведения первой фазы каждый исследователь последовательно регистрировал данные 25 пациентов, подходящих по критериям включения. Во вторую фазу включали 5 первых участников первой фазы. Вторая фаза исследования — второй визит пациента для оценки соблюдения режима лечения Эссенциале форте® Н. Вторым визитом планировали через 12 нед после первого. Если вторым визитом через 12 нед невозможно было запланировать, то допускалось отложить визит на 2 нед. Если и через 2 нед визит был невозможен, то разрешалось собрать информацию, необходимую для проведения второй фазы исследования, по телефону. Если контакт с пациентом был потерян, то для проведения второй фазы его заменяли следующим в порядке набора пациентом.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 15 до 66 лет включительно; амбулаторные пациенты с диагностированными ранее или впервые выявленными заболеваниями печени (хронические гепатиты, жировая дистрофия печени различной этиологии, нарушения функции печени при СД 2-го типа или ожирении); пациенты, подписавшие информированное согласие, получающие Эссенциале форте® Н в составе стандартной комплексной терапии. Критерии исключения: участие в другом исследовании, а также неспособность совершать визиты для обследования или возникновения затруднений в ходе участия в исследовании.

Анализ данных о пациентах, принимавших участие во второй

фазе исследования, проводили в двух режимах: ИТ-популяция (Intention to Treat — популяция пациентов, которые в соответствии с исходно назначенным лечением приняли хотя бы одну дозу препарата) и РР-популяция (Protocol Population — популяция пациентов, закончивших лечение по Протоколу).

Все нежелательные явления, независимо от их выраженности и связи с исследуемым препаратом, начиная со дня подписания информированного согласия и до окончания исследования в соответствии с Протоколом, подлежали регистрации. По возможности симптомы группировали в виде одиночного синдрома или диагноза.

Статистические методы. Уровень статистической значимости исследования составляет 5% (или 0,05). Выбор статистического критерия оценки зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ нормально распределенных величин проводили с помощью параметрических методов (дисперсионный анализ, *t*-критерий Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни). Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Для описания количе-

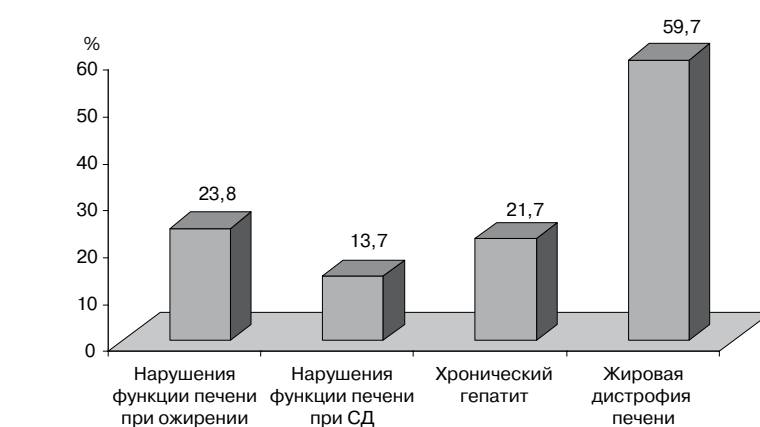


Рис. 1. Распространенность заболеваний печени, явившихся показанием к назначению Эссенциале форте® Н.

ственных признаков представлены средние значения и стандартные ошибки среднего, стандартные отклонения, медиана, 25% и 75% квантили. Качественные признаки представлены в виде процента и абсолютного числа. Статистический анализ проведен в стандартном пакете статистических программ SPSS 20.0.

Результаты исследования

Набор пациентов проводили с ноября 2012 г. по февраль 2013 г. Всего в исследование были включены в соответствии с критериями включения/исключения 2450 пациентов с патологией печени из 9 городов России. Исследователями являлись 98 терапевтов и гастро-

энтерологов, осуществляющих амбулаторный прием населения. Во вторую фазу исследования были включены 490 пациентов (ИТ-популяция). Лечение в соответствии с Протоколом завершили 475 (97,0%) пациентов (РР-популяция). Причинами досрочного завершения участия в исследовании были: 8/490 (1,6%) — самостоятельное решение, 5/490 (1,0%) — улучшение самочувствия, 2/490 (0,4%) — возникновение нежелательных явлений.

В исследование были включены 950 мужчин (средний возраст $47,7 \pm 11,5$ года) и 1500 женщин (средний возраст $52,9 \pm 10,1$ года). *Индекс массы тела* (ИМТ) пациентов составлял в среднем $29,3 \pm 5,1$ кг/м² (медиана 29,0 кг/м²). Анализ степени ожирения включенных в исследование пациентов

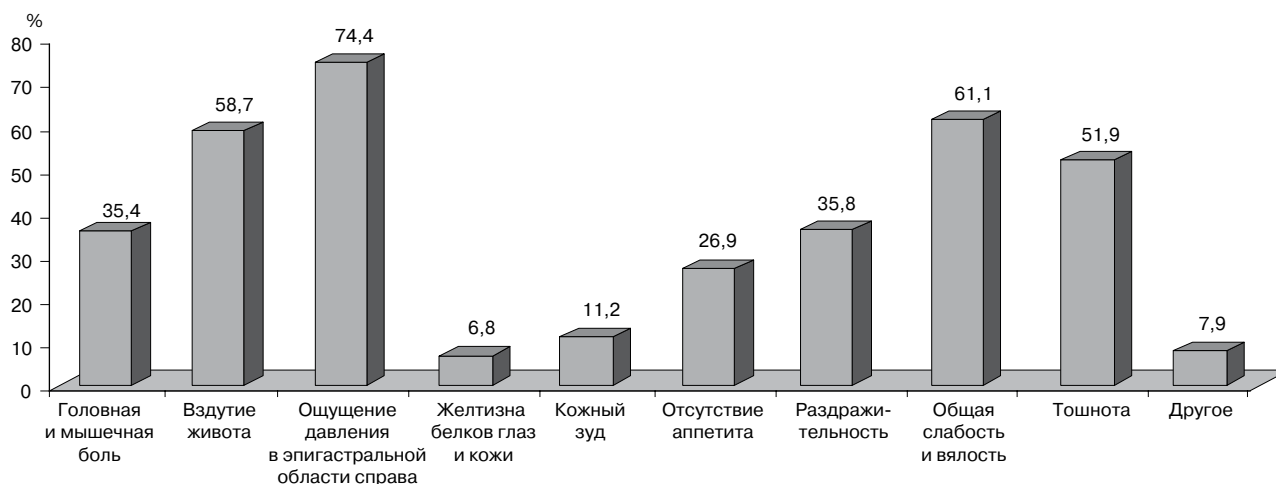


Рис. 2. Частота различных жалоб пациентов.

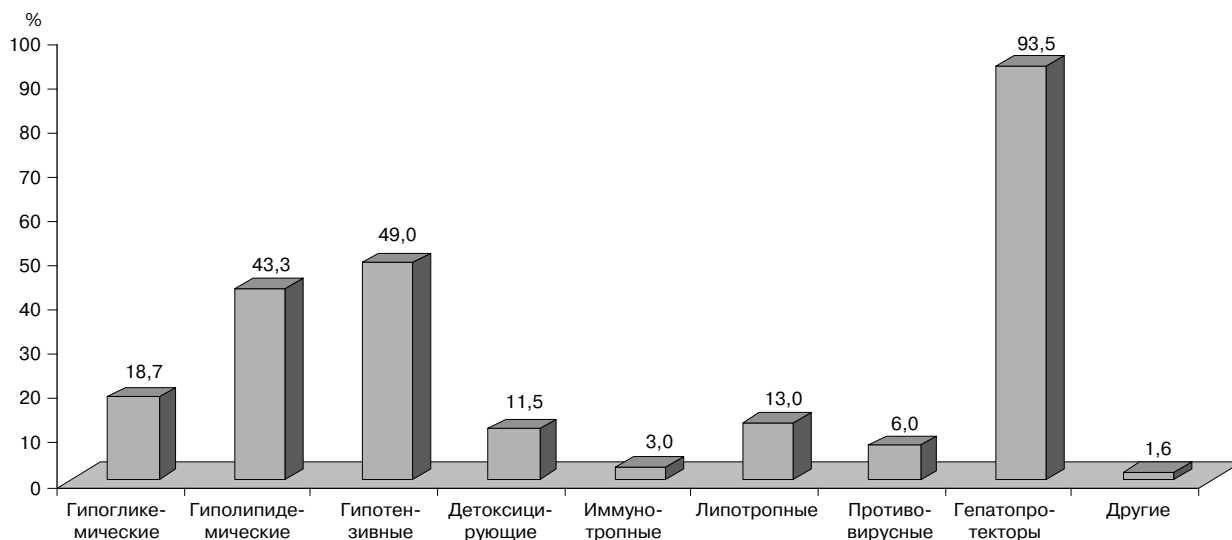


Рис. 3. Группы лекарственных средств, использованные при лечении больных.

показал, что у 19,5% из них была нормальная МТ, у 38,3% — избыточная, у 30,2% диагностировано ожирение I степени, у 9,6% — II, у 2,4% — III степени. МТ мужчин составляла в среднем $88,5 \pm 14,5$ кг, женщин — $80,2 \pm 14,2$ кг.

Среди заболеваний печени, которые послужили причиной назначения Эссенциале форте® Н, лидировала жировая дистрофия печени — 1463/2450 (59,7%) больных. Частота возникновения нарушений функции печени при ожирении составила 583/2450 (23,8%), при СД 2-го типа — 336/2450 (13,7%), хронический гепатит выявлен у 532/2450 (21,7%) больных (рис. 1).

Пациенты чаще всего предъявляли жалобы на ощущение давления в эпигастральной области — 1824/2450 (74,4%), общую слабость и вялость — 1497/2450 (61,1%), вздутие живота — 1438/2450 (58,7%), тошноту —

1271/2450 (51,9%). Почти у 1/2 пациентов отмечались раздражительность — 878/2450 (35,8%), головная и мышечная боль — 867/2450 (35,4%) и отсутствие аппетита — 658/2450 (26,9%). Редкими были жалобы на кожный зуд — 274/2450 (11,2%) и желтизну белков глаз и кожи — 166/2450 (6,8%) (рис. 2).

В соответствии с критериями включения все пациенты должны были получать Эссенциале форте® Н при включении в Программу во время первого визита, однако исследователями было заявлено, что только 93,5% пациентов принимали данный препарат. Для лечения пациентов с заболеваниями печени чаще всего назначали гепатопротекторы — 2291/2450 (93,5%), гипотензивные — 1201/2450 (49,0%), гиполипидемические — 1060/2450 (43,3%), гипогликемические — 457/2450 (18,7%) препараты. Липотропные препараты получали 319/2450 (13,0%) больных, деток-

сицирующие — 282/2450 (11,5%), противовирусные — 147/2450 (6,0%), иммунотропные — 73/2450 (3,0%). Лекарственными средствами других групп лечили 40/2450 (1,6%) больных (рис. 3).

Основными методами немедикаментозного лечения заболеваний печени являлись: диетотерапия — 1387/2450 (97,4%), полный отказ от алкоголя — 1726/2450 (70,5%), ежедневные тренировки умеренной интенсивности — 1495/2450 (61,0%), полный отказ от курения — 608/2450 (24,8%).

Эссенциале форте® Н был назначен во время первого визита всем 2450 пациентам, впервые — 1803/2450 (73,6%) пациентам. Чаще всего — 2284/2450 (93,2%) больным — рекомендовали принимать по 2 капсулы 3 раза в день (табл. 1).

Медиана продолжительности лечения составила 12 нед, среднесуточная доза Эссенциале форте® Н — 6 капсул для пациентов, принимавших участие в первой и во второй фазах исследования (табл. 2).

За период наблюдения 475/490 (96,9%) пациентов закончили лечение Эссенциале форте® Н в соответствии с назначенным курсом, соблюдая режим дозирования препарата и продолжительность лечения. О длительных (более 1 дня)

Таблица 1. Режим приема и дозы Эссенциале форте® Н

Количество капсул	Число больных (абс./%), принимавших препарат несколько раз в день			Итого...
	2	3	4	
1	4/0,2	96/3,9	2/0,1	102/4,2
2	50/2,0	2284/93,2	2/0,1	2336/95,3
3	12/0,5	0/0,0	0/0,0	12/0,5
Всего ...	66/2,7	2380/97,1	4/0,2	2450/100,0

Таблица 2. Планируемая длительность лечения Эссенциале форте® Н и среднесуточные дозы препарата

Показатель	Число больных	M±σ	Квартили			Мин	Макс
			25%	50%	75%		
Первая фаза:							
длительность лечения, нед	2450	10,5±3,4	8,0	12,0	12,0	2	24
среднее количество капсул в сутки	2450	5,83±0,67	6,0	6,0	6,0	2	8
Вторая фаза:							
длительность лечения, нед	490	12,0±0,0	12,0	12,0	12,0	12	12
среднее количество капсул в сутки	490	5,81±0,73	6,0	6,0	6,0	2	6

Таблица 3. Удовлетворенность врача и пациента клинической эффективностью препарата

Показатель	Число больных	M±σ	Квартили			Мин	Макс
			25%	50%	75%		
Удовлетворенность врача:							
РР-популяция	487	9,2±1,5	9,0	10,0	10,0	1	10
ИТТ-популяция	473	9,3±1,3	9,0	10,0	10,0	1	10
Удовлетворенность пациента:							
РР-популяция	487	9,2±1,5	9,0	10,0	10,0	1	10
ИТТ-популяция	473	9,2±1,3	9,0	10,0	10,0	2	10

перерывах в лечении Эссенциале форте® Н сообщили 63/490 (12,9%) больных. Медиана длительности перерывов в лечении составила 5 дней (межквартильный диапазон от 3 до 10 дней). О частых (более 1 раза в неделю) пропусках приема Эссенциале форте® Н в течение дня сообщили 23/490 (4,7%) пациента. Медиана распределения доли дней с пропусками приема препарата составила 10% (межквартильный диапазон от 5 до 21,3%). Самостоятельно изменили дозу препарата 24/490 (4,9%) пациентов. Средняя доза после изменения составила 3,3±1,2 капсулы в день (медиана 3 капсулы в день).

Досрочно прекратили прием препарата 15/490 (3,0%) пациентов, в том числе самостоятельно приняли решение 8/490 (1,6%), в связи с улучшением самочувствия — 5/490 (1,0%) и возникновением нежелательных явлений — 2/490 (0,4%).

С целью суммарной оценки эффективности проводимой терапии пациентами и врачами оценивали удовлетворенность купированием клинических симптомов

(тяжесть в правом подреберье, общая слабость, утомляемость и т.д.) по визуально-аналоговой шкале. В основном и врачи, и пациенты были удовлетворены эффективностью нивелирования симптомов на фоне приема препарата. Средняя оценка по 10-балльной шкале 9,2±1,5 (медиана распределения 10 баллов) (табл. 3).

В ходе исследования у 2 (0,4%) больных были зарегистрированы слабовыраженные нежелательные явления: у одного — боли и чувство тяжести в правом подреберье, у другого — обострение хронического тонзиллита, не связанное с приемом препарата. В обоих случаях прием Эссенциале форте® Н был прекращен.

Обсуждение результатов исследования

Роль фосфолипидов в функционировании мембран как гепатоцитов, так и клеток ряда других органов и тканей не подвергается сомнению [6, 10, 13]. В настоящее время активно дискутируется

вопрос о роли ЭФЛ в процессе ведения больных с заболеваниями печени. Позиция ряда экспертов строится на утверждениях о недостаточной доказательной базе и отсутствии этих препаратов в зарубежных клинических руководствах. Однако связано ли это с неэффективностью и недостаточной безопасностью ЭФЛ?

Не ставя под сомнение необходимость улучшать доказательную базу, можно утверждать, что для Эссенциале форте® Н по основным заболеваниям печени (алкогольная и неалкогольная болезни печени, хронические гепатиты и др.) имеются клинические исследования, характеризующиеся высокой достоверностью с позиций доказательной медицины. Так, проведены три рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования по оценке эффективности Эссенциале при хронических вирусных гепатитах [28, 31, 41], в которых отмечено улучшение клинической картины и функции печени. С. Niederau и соавт. (Германия) [31] провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролиру-

мое исследование по изучению комбинации Эссенциале и *интерферона альфа* (ИФН- α) с участием 321 пациента: 158 пациентов получали Эссенциале + ИФН- α , 163 пациента — плацебо + ИФН- α . Установлено, что при сравнимой безопасности терапии пациентов, ответивших на нее снижением уровня *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) более чем на 50%, было статистически достоверно больше в группе «Эссенциале + ИФН- α ».

Согласно результатам трех рандомизированных сравнительных исследований с участием пациентов со стеатозом, у них отмечено снижение уровня биохимических маркеров функции печени по сравнению с таковым в контрольной группе. В тех из них, в которых оценивали выраженность жировой дистрофии печени с использованием УЗИ, в группе больных, принимавших Эссенциале, наблюдались положительная динамика клинической симптоматики и улучшение исходов [24, 27, 29]. Заслуживают внимания два рандомизированных, одно слепое и одно открытое, исследования с участием пациентов с НАЖБП, имеющих СД, ожирение или оба фактора [21, 23, 37, 40]. Во всех исследованиях наблюдалось значительное улучшение функции печени у больных, принимавших Эссенциале, по сравнению с таковой в контрольной группе: снижение активности трансаминаз (три исследования), уровня липидов в крови (три), уменьшение выраженности признаков стеатоза согласно результатам УЗИ (четыре) и гистологических исследований (одно).

Наконец, эффективность Эссенциале при алкогольных заболеваниях печени подтверждена результатами трех рандомизированных исследований [34, 35, 39] и двух двойных слепых плацебо-контролируемых [34, 36]. Так, E. Sas и соавт. (Россия) [35] провели рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование с участием 86 пациентов, 56 из которых, составившие основную группу, принимали

Эссенциале форте® Н по 2 капсулы 3 раза в день и получали стандартную терапию, а 30 пациентам, включенным в контрольную группу, в дополнение к стандартной терапии назначали витамин Е по 400 мг/сут. У обследованных отмечена «биохимическая эффективность» ЭФЛ (γ -ГТ, АлАТ, *аспартатаминотрансфераза* — АсАТ), которая в основной группе сопровождалась положительной динамикой морфологических изменений (уменьшение выраженности воспалительных изменений, замедление фиброза), выявленных с помощью ФиброМакс (FibroMax). Следует отметить, что результаты значительного количества российских исследований по оценке эффективности и безопасности Эссенциале публикуют в русскоязычных научных журналах, поэтому они не попадают в поле зрения зарубежных экспертов, оценивающих доказательную базу.

Термин «эссенциальные фосфолипиды» требует детального пояснения. Один из основных механизмов действия *фосфатидилхолина* (ФХ), обсуждаемый в литературе, — восстановление структуры мембран клеток печени, которые примерно на 75% (мембраны митохондрий на 92%) состоят из ФХ. ФХ поддерживает нормальную текучесть и репарацию мембран, действует как антиоксидант, защищает митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения, замедляет синтез коллагена и повышает активность коллагеназы. Если такой механизм воздействия ЭФ является основным, то их эффективность данной группы гепатопротекторных препаратов должна зависеть от количества содержащегося ФХ [4].

Действующим веществом Эссенциале является полиненасыщенный ФХ (3-sn-ФХ), относящийся к фосфолипидам. ФХ отводят главную роль в терапевтическом эффекте: от его содержания в лекарстве, качества очистки субстанции, наличия посторонних примесей зависит успех лечения [7]. Необходимо учесть, что именно 3-sn-ФХ обе-

спечивает эффективность лечения, в многочисленных клинических исследованиях доказаны именно его эффективность и безопасность.

Термины «эссенциальные фосфолипиды» и «полиенилфосфатидиловые молекулы» (ПФХ, или PPL в зарубежной литературе) обозначают стандартное содержание 3-sn-ФХ на уровне 73–79% в лекарственных формах для приема внутрь и 92–96% в лекарственных формах для внутривенного введения. Такое содержание ЭФЛ обеспечивает только технология изготовления оригинального препарата «Эссенциале форте® Н». Сведения о содержании ЭФЛ в большинстве других препаратов на основе фосфолипидов отсутствуют, поскольку не указываются производителями, а степень очистки предварительной субстанции не декларируется. Таким образом, только Эссенциале форте® Н содержит уникальные ЭФЛ с оптимальной, терапевтически ценной, концентрацией 3-sn-ФХ. В одной капсуле Эссенциале 300 мг фосфолипидов с содержанием ЭФЛ (3-sn-ФХ) 76% [19]. В том случае, если содержание активного компонента (ФХ) в препаратах фосфолипидов отличается от такового в Эссенциале, даже при одинаковой дозировке в миллиграммах, возможно уменьшение выраженности их действия или его непрогнозируемое (вплоть до появления нежелательных лекарственных реакций) изменение.

Необходимо отметить, что результаты всех доклинических исследований Эссенциале получены именно для 100% («чистой») ЭФЛ-субстанции, без каких-либо дополнительных компонентов, что доказывает фармакологический эффект именно ЭФЛ [4]. В свою очередь дополнительные компоненты (примеси) могут оказывать влияние на свойства препарата в целом. Так, назначение препаратов, содержащих ЭФЛ, с добавками в виде витаминов следует тщательно обосновывать в каждом конкретном случае. При этом необходимо учитывать физиологическое

состояние организма (например, наличие беременности), аллергологический анамнез, возраст, профессию и другие факторы [7]. Препараты, содержащие ЭФЛ, не рекомендуется применять в комбинации с витаминами более 2 нед из-за возможности возникновения нежелательных лекарственных реакций, аллергических реакций, развития жировой дистрофии печени и гипервитаминоза. Назначение препаратов, дополнительно содержащих глицирризиновую кислоту, имеет ограничения в связи с побочными действиями этого компонента [4], поэтому экстраполировать результаты клинических исследований, проведенных с использованием терапии Эссенциале, на все препараты ЭФЛ методически неверно.

Принимая во внимание приведенные факты, представлялась очевидной необходимость проведения исследования с участием большого числа пациентов, в ходе которого была бы проведена оценка эффективности ЭФЛ в условиях реальной клинической практики ведения больных с заболеваниями печени, получающих именно Эссенциале форте® Н.

Данное исследование явилось первым в России наблюдательным широкомасштабным многоцентровым исследованием по оценке практики назначения Эссенциале форте® Н, которое было выполнено в соответствии с современными международными стандартами. Причиной назначения Эссенциале форте® Н чаще всего (более половины больных) была жировая дистрофия печени в изолированном виде или в сочетании с другими заболеваниями печени, нарушениями функции печени при ожирении и СД. Почти у ¼ больных диагностированы хронические вирусные гепатиты. Большинство (60–70%)

пациентов предъявляли жалобы на ощущение давления в эпигастральной области, общую слабость и вялость, вздутие живота, тошноту. У ½ пациентов отмечались раздражительность, головная и мышечная боль, отсутствие аппетита.

Среди методов немедикаментозного лечения заболеваний печени лидируют диетотерапия, полный отказ от алкоголя и ежедневные тренировки умеренной интенсивности. Почти все пациенты принимали гепатопротекторы, что свидетельствует о высокой степени доверия к данной терапии как практикующих специалистов (несмотря на отсутствие четких методических рекомендаций на этот счет для ряда нозологий, например для НАЖБП), так и пациентов. Реже назначали гипотензивные и гиполипидемические препараты.

Обращает на себя внимание тот факт, что только примерно 6% пациентов получали противовирусную терапию, учитывая наличие хронических вирусных гепатитов у 21,7% больных, участвовавших в исследовании. Это свидетельствует о низкой приверженности практикующих специалистов российским и зарубежным рекомендациям относительно ведения больных с вирусными гепатитами, что не может не вызывать тревогу [26].

Комплаентность приема Эссенциале форте® Н оказалась высокой. Всем пациентам препарат назначали во время первого визита по 2 капсулы 3 раза в день, в большинстве случаев продолжительность предписанного курса составляла 12 нед. Впервые препарат был назначен более чем 73,6% пациентам. За период наблюдения 475/490 (96,9%) пациентов закончили лечение Эссенциале форте® Н в соответствии с назначенным курсом, соблюдая режим дозирования препарата и продол-

жительность лечения. Вместе с тем 12,9% пациентов сообщали о длительных (более 1 дня) перерывах в лечении Эссенциале форте® Н, а 4,9% самостоятельно изменяли дозу, как правило, с 2 капсул в день на 1 капсулу.

Врачи и пациенты дали высокую оценку удовлетворенности приемом препарата. Средний балл оценки удовлетворенности по 10-балльной шкале составил $9,2 \pm 1,5$ балла. Частота возникновения нежелательных явлений была очень низкой (два случая), что подтверждает высокую безопасность Эссенциале форте® Н. Нежелательные явления были незначительными, но в обоих случаях послужили причиной прекращения приема препарата.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой удовлетворенности клинической эффективностью терапии и хорошем профиле безопасности Эссенциале форте® Н при использовании его в рекомендованных дозах и предписанном режиме до 12 нед в условиях реальной клинической практики. Это дает основание рекомендовать включить Эссенциале форте® Н в схемы терапии нарушений функции печени при ожирении, СД, хронических гепатитах и жировой дистрофии печени (стеатоз, НАЖБП, АБП). Важно разработать современные клинические рекомендации по лечению данных нозологий и своевременно информировать о них практикующих специалистов. Необходимо также провести дополнительные региональные исследования с целью унификации клинических рекомендаций. С этой целью запланированы региональное исследование аналогичного дизайна с участием большого числа пациентов и последующий анализ объединенных данных.

Список литературы

1. Белякова Н. М., Тетова В. Б., Алешкович Т. В. Применение Гепамина у больных, страдающих острыми и хроническими вирусными гепатитами и циррозом

печени. Инфекц бол 2006; 4 (1): 14–6.

2. Буеверов А. О., Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии.

Клин перспект гастроэнтерол, гепатол 2009; 1: 3–9.

3. Буторова Л. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиоло-

гия, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения. М.: Форте-Принт; 2012. 52 с.

4. *Василенко И. А., Долгова Г. В., Сорокоумова Г. М., Хайретдинова М. Н., Померанцева Т. Я.* Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов «Эссенциале Форте Н», «Фосфоглив», «Эсливер Форте». Рос мед журн 2010; 18 (6):352-5.

5. *Вовк Е. И.* Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: что? где? когда? Рос мед журн 2011; 17: 1038-46.

6. *Гундерманн К.-Й.* Неалкогольная жировая болезнь печени: от определения к лечению. Рос мед вести 2009; XIV (2): 1-7.

7. *Гуревич К. Г.* Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? Клин фармакокинетика 2004; 1:52-7

8. *Драпкина О. М., Ивашкин В. Т.* Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктотол 2014; 4:32-8.

9. *Исаков В. А.* Современная стратегия лечения хронического гепатита В: достижения и перспективы. Экспер и клин гастроэнтерол 2007; 2.

10. *Липатова Л. В.* Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2010; 3: 20-7.

11. *Макаров И. О., Боровкова Е. И., Казаков Р. Д.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением. Акушерство, гинекология и репродукция 2012; 4: 18-21.

12. *Макаров И. О., Павлов Ч. С., Шемнаева Т. В., Воеводин С. М., Муравей А. Ю.* Современный взгляд на проблему лечения хронического гепатита во время беременности. Акушерство, гинекология и репродукция 2013; 1:22-5.

13. *Одинак М. М., Базилевич С. Н., Дыскин Д. Е., Прокудин М. Ю.* Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2010; 3:45-50.

14. *Подымова С. Д.* Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение. Рос мед журн 2005; 2:61-6.

15. *Поливанов В. А.* Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эсливер Форте и Эссенциале Форте Н. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2009; 1:7-11.

16. *Полунина Т. Е.* Патология желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология 2011; 5: 12-8.

17. *Смирнова О. М.* Метформин пролонгированного действия — новый шаг в лечении сахарного диабета 2-го типа. Лечащий врач 2011; 3.

18. *Шульпекова Ю. О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. Фарматека 2007; 6.

19. Эссенциале Форте Н. Инструкция по медицинскому применению.

20. *Ющук Н. Д., Мартынов Ю. В., Знойко О. О., Климова Е. А., Кареткина Г. Н., Максимов С. Л., Иванова Л. М., Мазус А. И., Голохвастова Е. Л., Ольшанский А. Я.* Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов: Метод письмо. М.: МГМСУ; 2006.

21. *Arvind N., Savaikar P., Rajkumar J.* Therapy for NAFLD. A comparative study of essential phospholipids vs ursodeoxycholic acid. Indian J Clin Pract 2006; 16:21-4.

22. *Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.-C., Roudot-Thoraval F.* The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. The European Association for the Study of the Liver. EASL; 2013.

23. *Cairella M., Callisto F., Godi R., Marchini G.* Polyunsaturated phosphatidylcholine combined with vitamin B complex in the treatment of patients with disorders of the hepatobiliary function caused by unbalanced nutrition 1998; 131:237-46.

24. *Du Q.* Treatment of 52 cases with hepatic dysfunctional fatty liver with Essentiale®. Chin J Gastro Hepa 2004; 13.

25. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57:399-420.

26. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2014.

27. *Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K. J., Johannes K. J.* Randomized placebo-controlled double-blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. Med Chir Dig 1988; 17:61-85.

28. *Ilic V., Begic-Janev A.* Therapy of HBsAg-positive chronic active hepatitis. The efficacy of «essential» phospholipids. Med Welt 1991; 42:523-5.

29. *Liang H.* Discussion of treatment of fatty liver using polyene phosphatidylcholine capsules. Chinese Med Fact Mine 2006; 19.

30. *Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H.* Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; 37:1202-19.

31. *Niederau C., Strohmeyer G., Heintges T., Peter K., Gopfert E.* Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Leich Study Group. Hepatogastroenterology 1998; 45:797-804.

32. *Pacana T., Fuchs M.* The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2012; 16:599-613.

33. *Targher G., Day C. P.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2010; 363:1341-50.

34. *Panos M., Polson R., Johnson R., Portmann B., Williams R.* Polyunsaturated phosphatidylcholine for acute alcoholic hepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 1990; 2:351-5.

35. *Sas E., Grinevich V., Kravchuk O., Efimov O.* Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Results of randomized blinded prospective clinical study. J Hepatol 2011; 54:S207.

36. *Schuller Perez A., Gonzalez San Martin F.* Controlled study with polyunsaturated phosphatidylcholine versus placebo in alcoholic fatty steatosis. Med Welt 1985; 36:517-21.

37. *Un C., Zheng X., Tan Z., Cui F., Zhang R., Zhang H.* Clinical observation on polyene phosphatidylcholine and metformin in the treatment of type-2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Clin Focus 2008; 23.

38. *Von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Gøtzsche P. C., Vandenbroucke J. P.;* STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol 2008; 61(4):344-9.

39. *Xu B., Ren C., Long B.* Clinical Observation of 24 cases of Essentiale® Treating Alcoholic Fatty Liver. Sichuan Med J 2007; 28:1116-7.

40. *Yin D., Kong L.* Observation for curative effect of Essentiale® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. Med J Q ilu 2000; 15:277-8.

41. *Zhang X., Gong D., Wu S., Chen Q.* Randomized, controlled, double-blind, clinical trial of compound polyene phosphatidylcholine in treating chronic active hepatitis B. Chinese J Pharmacoepidemiol 1995; 1.

Влияние личностных характеристик на отношение к болезни, обстоятельства инфицирования и приверженность лечению больных хроническим гепатитом С

М. Ю. Максимова¹, П. О. Богомолов², Т. В. Поддубная¹

¹ ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН.

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Максимова Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, психиатр высшей категории, старший научный сотрудник отдела клинической психологии Научного центра психического здоровья РАМН. Контактная информация: maxmarpsy@mail.ru; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

Поддубная Татьяна Вадимовна — клинический психолог, ФГБУЗ «Клиническая больница № 84» ФМБА России, аспирантка кафедры индивидуальной и групповой психотерапии факультета консультативной и клинической психологии Московского городского психолого-педагогического университета. Контактная информация: tatiana-bor@yandex.ru; 109147, г. Москва, ул. Абельмановская, д. 4.

Цель исследования. Изучить личностные характеристики больных хроническим гепатитом С (ХГС), проанализировать влияние этих параметров на отношение к болезни и приверженность лечению, определить их связь с обстоятельствами инфицирования.

Материал и методы. В исследование были включены 89 больных ХГС (41 мужчина и 48 женщин; возраст 25–55 лет), находившихся на амбулаторном лечении в отделении гепатологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского в период с июня 2011 г. по декабрь 2012 г. Качественный анализ личностных характеристик, отношения к заболеванию и приверженности лечению проводили с помощью клинического, клинико-психологического и психодиагностического методов.

Результаты. Установлено, что у 69,66% обследованных пациентов с ХГС имеются выраженные личностные девиации, у 39,3% достигающие уровня расстройства личности, а у 30,33% соответствующие уровню акцентуаций. Отмечена гетерогенность личностных особенностей больных ХГС, демонстрирующих личностные девиации, с тенденцией к преобладанию характеристик спектров эмоциональной нестабильности, тревоги и шизоидии. На основании данных, полученных с помощью методики ТОБОЛ, выявлены значимые различия типов отношения к болезни в зависимости от личностных характеристик пациентов с ХГС. Для пациентов спектра эмоциональной нестабильности характерны анозогнозический, эгоцентрический и дисфорический варианты отношения к болезни, у больных ХГС тревожного спектра преобладают тревожный, ипохондрический и неврастенический варианты, а у пациентов шизоидного спектра — апатический и паранойяльный.

Отмечена взаимосвязь личностных характеристик и обстоятельств инфицирования вирусом. Так, пациенты, соответствующие спектру эмоциональной нестабильности, были инфицированы в результате внутривенного введения психоактивных веществ. Инфицирование при полостных оперативных вмешательствах, стоматологических манипуляциях и гемотрансфузиях отмечено у больных ХГС без личностных девиаций и пациентов тревожного спектра. Инфицирование больные ХГС с шизоидными характеристиками происходило в основном в медицинских учреждениях.

Установлена взаимосвязь личностных характеристик с уровнем приверженности лечению. Пациенты спектра эмоциональной нестабильности демонстрировали низкий комплаенс, в группе больных ХГС тревожного спектра преобладали пациенты с высоким уровнем приверженности лечению, у больных шизоидного спектра превалировал амбивалентный комплаенс.

Выводы. Личностные характеристики являются важными предикторами приверженности лечению больных ХГС. Оценка личностных характеристик — необходимое условие для разработки адекватных

ватных психокоррекционных и реабилитационных программ, позволяющих повысить приверженность лечению, а следовательно, и эффективность терапии ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, личностные характеристики, отношение к болезни, приверженность лечению, комплаентность, эмоционально нестабильный, тревожный, шизоидный спектры.

Effect of personality features on the attitude to disease, contamination circumstances and treatment compliance of chronic hepatitis C patients

M. Yu. Maksimova, P. O. Bogomolov, T. V. Poddubnaya

Aim of investigation. To study personality features of *chronic hepatitis C* (CHC) patients, to analyze effect of these features on attitude to disease and treatment compliance, to determine their relation to circumstances of contamination.

Material and methods. Overall 89 CHC out-patients (41 man and 48 women; 25–55 years old) of hepatology department, Vladimirsky Moscow regional research clinical institute in the interim of June, 2011 to December, 2012 have been included in original study. Qualitative analysis of personality features, attitude to disease and treatment compliance was carried out by clinical, psychological and psychodiagnostic methods.

Results. It was found, that 69,66% of investigated patients with CHC have severe personality deviations, in 39,3% they reached personality disorders level, and in 30,33% conforming accentuation level. Heterogeneity of CHC patients personality features demonstrating personal deviations, with tendency to prevalence of emotional instability, anxiety and schizoid personality disorder features is marked. According to types of attitude to disease technique, significant differences of attitude types in relation to personality features were revealed. Patients of emotional instability spectrum were characterized by anosognosic, egocentric and dysphoric variants of disease attitude, anxiety spectrum — by anxiety, hypochondriac and neurotic variants, while in patients of schizoid spectrum apathetic and paranoid features prevail.

Interrelation of personality features and virus contamination circumstances was found. Therefore, patients of emotional instability spectrum, have been infected by intravenous injection of psychoactive substances. Contamination at major surgery, dentistry manipulations and hemotransfusions was typical for CHC patients without personality deviations or anxiety spectrum patients. Contamination of schizoid CHC patients occurred mostly in medical institutions.

Interrelation of personality features with treatment compliance level was revealed. Patients of emotional instability spectrum demonstrated low compliance, anxiety spectrum patients had high compliance level, in patients of schizoid spectrum ambivalent compliance prevailed.

Conclusions. Personality features of CHC patients are important predictors of treatment compliance. Estimation of personality features is essential criterion for adequate psychocorrective and rehabilitation programs, allowing to increase treatment compliance, and therefore, and CHC treatment response rate.

Key words: chronic hepatitis C, personality features, attitude to disease, treatment compliance, compliance, emotionally unstable, anxiety, schizoid spectra.

В последние десятилетия возрастает интерес к изучению личностных характеристик, психологических особенностей и реакций пациентов с тяжелой соматической патологией [3, 4, 12, 14]. Становится очевидным влияние психологических особенностей и личностных характеристик на развитие, течение и исход соматического заболевания, а также на отношение

пациента к лечению и его стиль взаимодействия с представителями медицинских учреждений [5, 11–14].

В настоящее время отмечают непрерывный рост заболеваемости вирусными гепатитами, передающимися парентеральным путем, в первую очередь гепатитом С. Инфицирование вирусом гепатита С у 60–80% больных приводит к развитию *хроническо-*

го гепатита С (ХГС), характеризующегося скудной соматической симптоматикой на ранних стадиях и нередко прогрессирующим течением с формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2].

По данным ВОЗ, более 2% населения земного шара инфицированы вирусом гепатита С. ХГС находится на пятом месте в мире среди причин смерти. В Российской

Федерации заболеваемость гепатитом С регистрируют с 1994 г., при этом наблюдается ее неуклонный рост в каждом следующем году по сравнению с предыдущим. По данным на 2013 г., распространенность данной патологии в Российской Федерации составляет в среднем 2% (от 0,7 до 3,8% в разных областях). В настоящее время ХГС наряду с другими вирусными инфекциями, передающимися парентеральным путем, является серьезной медико-биологической и социальной проблемой.

Пациенты информированы, что ХГС — постепенно прогрессирующее заболевание, которое в отсутствие адекватного лечения может привести к летальному исходу, поэтому получение информации об инфицировании, адаптация к соматическим проявлениям болезни и патогенетической терапии являются для них выраженной стрессовой ситуацией [16], приводящей к множеству неблагоприятных социально-психологических последствий, существенно снижающих качество жизни больных [1, 8, 18, 19, 21, 22, 24].

По сравнению с общей популяцией пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени у больных ХГС, инфицированных в результате злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ), наблюдается высокая частота личностных девиаций, нередко достигающих уровня расстройств личности: по данным разных исследователей, она составляет 30% и более [10, 23]. Подобные характерологические паттерны в значительной мере затрудняют эффективное взаимодействие в диаде врач–больной [20]. Кроме того, этиотропная противовирусная терапия ХГС характеризуется длительностью, частым развитием побочных эффектов в соматической и психической сферах, а также высокой стоимостью. Противовирусное лечение интерфероном альфа предполагает длительное четкое выполнение пациентом медицинских рекоменда-

ций, а также способность переносить временный соматический и эмоциональный дискомфорт.

На основании изложенного можно констатировать, что одной из актуальных и малоизученных проблем, связанных с ХГС, является взаимосвязь таких параметров, как преморбидные личностные характеристики, с одной стороны, и адаптация к заболеванию, формирование приверженности лечению — с другой. Терапия ХГС тесно связана с проблемой комплаентности пациентов [7, 15, 25, 26]. Повышение уровня приверженности лечению невозможно без понимания преморбидных личностных характеристик. Актуальность изучения данной проблемы определяется необходимостью не только оказания помощи пациентам, но и предупреждения распространения ХГС в различных группах населения.

Согласно современным представлениям, понятие «приверженность лечению» определяется как следование врачебным рекомендациям и степень конструктивного взаимодействия с представителями медицинских учреждений, направленного на преодоление заболевания. Приверженность лечению — важный фактор, оказывающий влияние на эффективность лечения ХГС, который обусловлен взаимодействием ряда компонентов [6, 22]. Низкий уровень приверженности лечению больного ХГС часто является причиной преждевременного прекращения противовирусной терапии, пересмотра схем лечения и как следствие снижения эффективности терапии и увеличения затрат на его проведение. Высокая приверженность лечению позволяет существенно уменьшить влияние перечисленных негативных факторов на конечный результат патогенетической противовирусной терапии [6, 9].

Таким образом, изучение влияния личностных характеристик больных ХГС на их комплаентность необходимо для разработки адекватных психокоррекционных и реабилитационных программ, позво-

ляющих повысить эффективность лечения больных данной категории, что является одной из важных задач российского здравоохранения.

Цель настоящего исследования — изучение личностных характеристик пациентов с ХГС, анализ влияния этих параметров на отношение к болезни, приверженность лечению и определение их связи с обстоятельствами инфицирования.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 89 больных ХГС (41 мужчина и 48 женщин; возраст 25–55 лет), находившихся на амбулаторном лечении в отделении гепатологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского с июня 2011 г. по декабрь 2012 г.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе манифестных эндогенных психических заболеваний;
- наличие тяжелой соматической и неврологической патологии, приводящей к появлению дополнительной психопатологической симптоматики: фиброз печени III стадии, цирроз печени в стадии декомпенсации, выраженные резидуально-органические изменения, оказывающие существенное влияние на поведение и реакции;
- наличие эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации;
- наличие онкологических заболеваний;
- злоупотребление ПАВ в настоящее время.

Для обследования больных были использованы клинические, клинико-психологические и психодиагностические методы исследования, при этом были применены следующие методики: тест Клонинджера (опросник темперамента и характера TCI-125), клинико-психологическая типология отношения к болезни ТООЛ [Личко А.Е., Иванов Н.Я., 1980]. Обследование включало качественный анализ

личностных характеристик, особенностей отношения к болезни и приверженности лечению.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании результатов детального клинико-психопатологического исследования личностных характеристик и их динамики на этапах постановки диагноза, проведения патогенетической противовирусной терапии и последующего наблюдения в течение 3 мес после ее окончания установлено, что у 62 (69,66%) больных имелись выраженные личностные девиации, устойчиво распределявшиеся на три основных характерологических спектра.

В первую группу, условно обозначенную как «спектр эмоциональной нестабильности», вошли 28 пациентов (45,16% от общего числа обследованных, у которых выявлены личностные аномалии). У этих пациентов преобладали проявления эмоциональной и аффективной неустойчивости, выразившиеся в импульсивности, склонности к деструктивному и аутодеструктивному поведению, снижении социальной адаптации. По степени выраженности указанные девиации варьировали от уровня акцентуации до расстройства личности. Так, 42,85% больных этой группы соответствовали критериям эмоционально неустойчивого расстройства личности (F60.3 по МКБ-10), 28,57% — диссоциального (F60.2), а 10,7% — истерического расстройства личности (F60.4). У 17,87% пациентов личностные аномалии не превышали уровень акцентуации.

Эту группу составили пациенты (19 мужчин и 9 женщин) молодого возраста (28–35 лет), у большинства которых в анамнезе имелись эпизоды злоупотребления алкоголем и ПАВ, а также периоды лечения от наркотической и алкогольной зависимостей; 30% обследованных этой группы сообщили

об опыте пребывания в местах лишения свободы. Инфицирование вирусом гепатита С часто происходило при внутривенном введении ПАВ (75%), нанесении татуировок, пирсинге (3,57%). Для пациентов этой группы характерны серьезные затруднения в формировании терапевтического альянса, низкий уровень приверженности лечению, выразившийся в пропуске очередных визитов в клинику, конфликтах с медицинским персоналом, несоблюдении режима приема препаратов.

Вторая группа больных, по их преобладающим личностным характеристикам обозначенная как «тревожный спектр», включала 21 пациента (17 женщин и 4 мужчины; 33,87% от общей выборки), преимущественно зрелого возраста, у которых преобладали психастенические, тревожные и ананкастные характерологические черты. Выраженность личностных девиаций у большинства (66,7%) больных этой группы соответствовала уровню акцентуаций. В группе диагностированы тревожное (14,28%), зависимое (9,52%) и ананкастное (9,52%) расстройства личности (F60.6; F60.7; F60.5 по МКБ-10 соответственно). Инфицирование большинства (90,46%) больных произошло в медицинских учреждениях при выполнении полостных хирургических операций, стоматологических манипуляций, гемотрансфузий. Пациенты этой группы характеризуются высоким и амбивалентным комплаенсом.

В третью группу были включены больные с преобладанием личностных характеристик шизоидного спектра (13 человек — 20,97% от числа пациентов с личностными аномалиями). Глубина личностных девиаций варьировала в диапазоне от акцентуаций (61,53%) до расстройств личности (38,47%). У 23,07% больных этой группы диагностировано шизоидное расстройство личности, у 15,38 — шизотипическое (F21.0; F60.1 по МКБ-10 соответственно). Инфицирование пациентов прои-

зошло в медицинских учреждениях. Больные этой группы демонстрировали амбивалентный комплаенс.

Остальные 31,33% пациентов, у которых не было выраженных личностных девиаций, составили четвертую группу. Больные ХГС этой группы характеризовались относительно гармоничной структурой *внутренней картины болезни* (ВКБ) и преобладанием высокой приверженности лечению на этапе прохождения противовирусной терапии. Инфицирование вирусом гепатита С в данной группе обычно происходило при выполнении медицинских манипуляций.

Взаимосвязь личностных особенностей больных ХГС, обстоятельств инфицирования и комплаенса представлена на рис. 1–3, сравнительная характеристика выраженности личностных девиаций у пациентов с ХГС из выделенных групп и вариантов отношения к болезни в соответствии с данными, полученными с помощью методики ТОБОЛ, — на рис. 4.

Характеристика отношения к болезни и уровня комплаенса для каждой группы пациентов с ХГС

В исследуемой выборке выявлена взаимосвязь структуры личности пациентов, их отношения к заболеванию и уровня комплаенса.

У больных, относящихся к спектру эмоциональной нестабильности, согласно результатам применения методики ТОБОЛ, преобладавал (43%) анозогнозический тип ВКБ, проявлявшийся в недооценке тяжести соматического состояния и последствий инфицирования вирусом гепатита С, выявлены также дисфорический (25%), эгоцентрический (29%) и неврастенический (3%) типы отношения к болезни.

Для пациентов этой группы характерна ипохондрическая фиксация на телесных ощущениях на фоне проведения патогенетической терапии интерферонами при

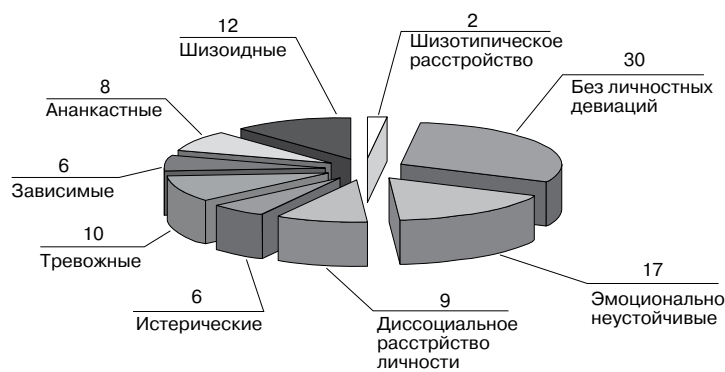


Рис. 1. Спектры личностных характеристик обследуемой выборки больных с ХГС, %.

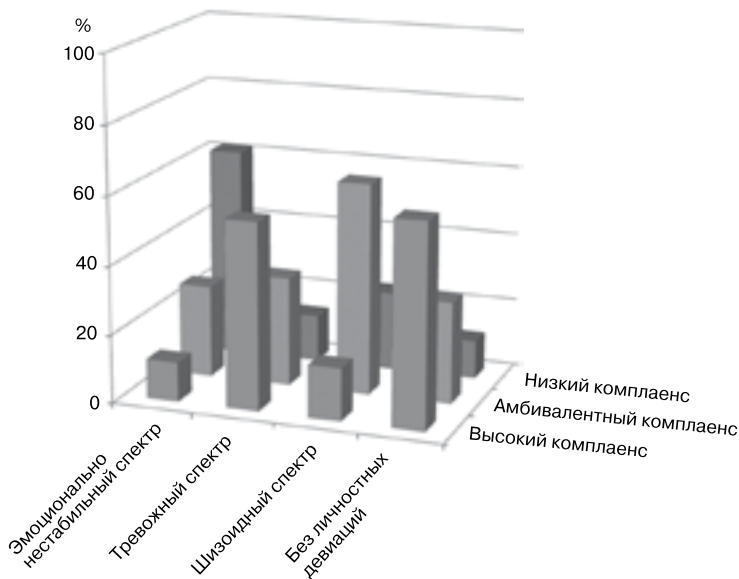


Рис. 2. Взаимосвязь личностных характеристик больных ХГС и уровня комплаенса.

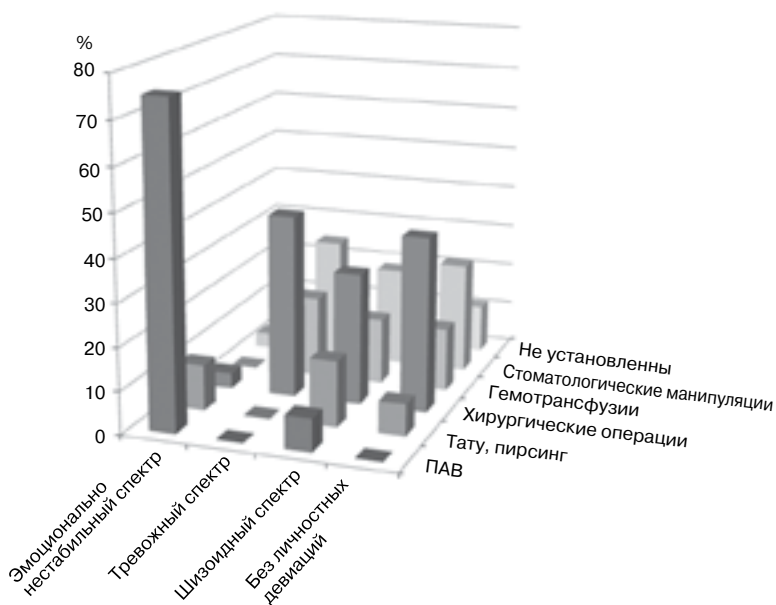


Рис. 3. Взаимосвязь личностных характеристик пациентов с ХГС и обстоятельств инфицирования.

ее незначительной представленности до начала противовирусной терапии, что, по-видимому, обусловлено малосимптомным течением ХГС на его ранних стадиях. Фиксация выражалась в ухудшении физического состояния на фоне терапии, причем тяжесть побочных эффектов больные воспринимали более драматично, чем последствия ХГС; отмечались низкая толерантность к физическому дискомфорту, а также тенденция к агgravации соматических симптомов, что в нескольких случаях послужило причиной преждевременного прекращения патогенетической терапии.

Эмоциональные реакции больных этой группы характеризовались амбивалентностью. Так, на этапе получения информации об инфицировании отношение пациентов к ней было поверхностным, у них преобладало беспечное настроение в сочетании с бравадой и пренебрежительным отношением к факту заражения и собственному соматическому состоянию, отмечались также отрицание и недооценка возможных негативных последствий инфицирования.

Необходимо отметить искаженные и парадоксальные представления о ХГС у пациентов данной группы. Так, осведомленность о путях заражения, наличии антител в крови, методах профилактики часто не влияла на поведение больных, которым было свойственно легкомысленное отношение к возможности стать источником заражения окружающих. Пациенты скрывали наличие заболевания от половых партнеров, пренебрегали барьерными методами контрацепции. Несмотря на осведомленность о парентеральном механизме заражения ХГС, который часто регистрировали в данной группе в связи со злоупотреблением ПАВ, пациенты декларативно высказывались о других путях заражения.

У пациентов эмоционально нестабильного спектра снижена способность нести ответственность за происходящее в их жизни,

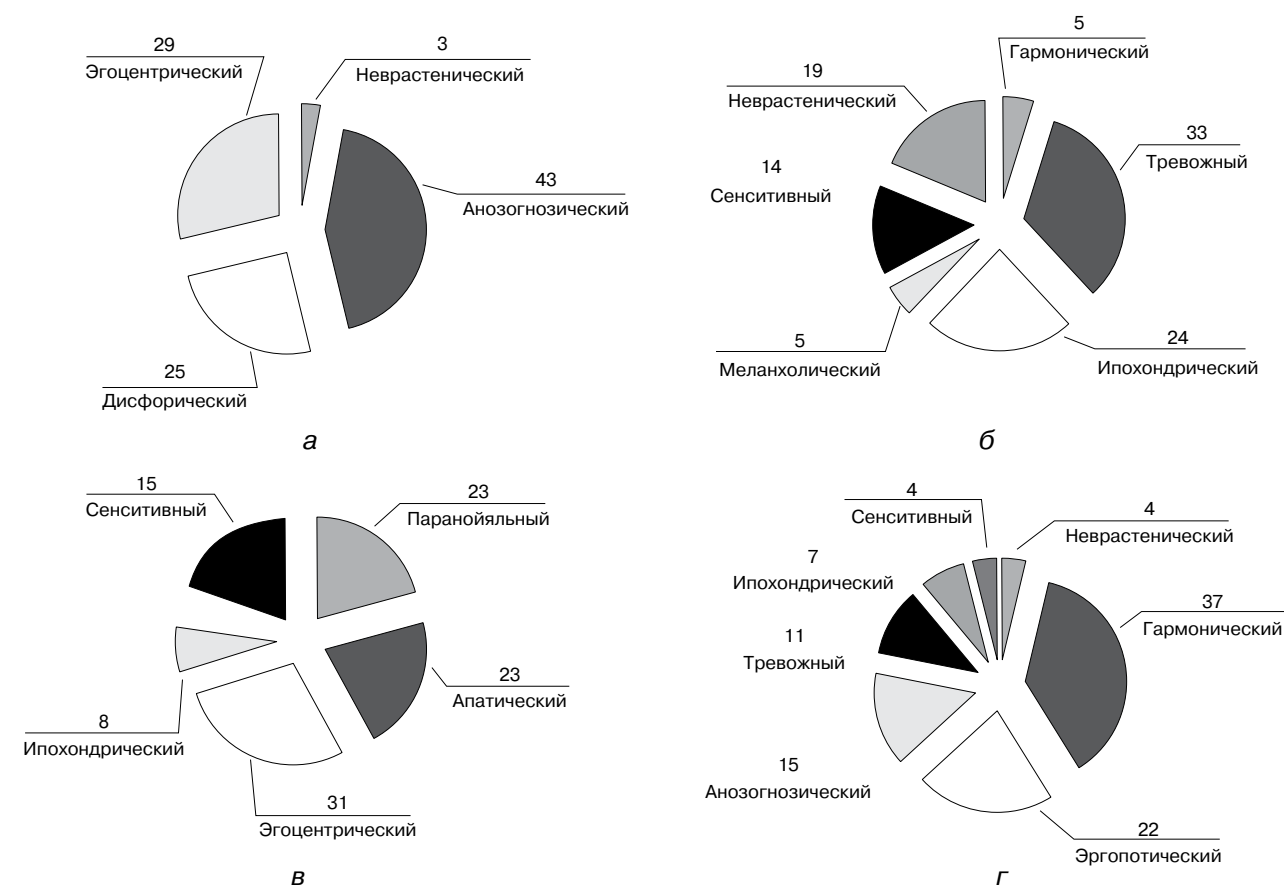


Рис. 4. Типы отношения к болезни пациентов с ХГС по результатам применения методики ТОБОЛ, %.
 а — больные эмоционально нестабильного спектра; б — больные тревожного спектра; в — больные шизоидного спектра;
 г — больные без личностных девиаций.

Таблица 1. Взаимосвязь личностных характеристик больных ХГС и уровня комплаенса (в процентах)

Спектр личностных характеристик больных ХГС	Комплаенс		
	высокий	амбивалентный	низкий
Эмоционально нестабильный	11,54	26,92	61,54
Тревожный	54,55	31,82	13,64
Шизоидный	15,38	61,54	23,08
Без личностных девиаций	59,26	29,63	11,11

в том числе за деструктивное и рискованное поведение, которое привело к инфицированию ХГС. Больные не стремились к активному конструктивному взаимодействию с врачом, на этапе терапии интерферонами демонстрировали недостаточную приверженность лечению. Большинство пациентов были неспособны реалистично оценивать свои возможности в достижении декларируемых целей и реализации планов на будущее.

При взаимодействии больных эмоционально нестабильного спектра с представителями медицинских учреждений отмечалась тенденция к их идеализации на начальном этапе, которая в последующем сменялась обесцениванием. Провокация эмоциональной вовлеченности врача в проблемы пациента, стремление к интенсивным нестабильным эмоциональным коммуникациям больных приводили к формированию напряже-

ния в диаде врач–больной, что создавало почву для «обесценивания» и дискредитации сотрудников медицинских учреждений. Гипонозогнозическая реакция на ХГС, использование дезадаптивных копинг-стратегий (дистанцирование, бегство-избегание) способствуют тому, что больные недооценивают угрозу для жизни в связи с болезнью и степень тяжести своего состояния. У части обследованных низкий уровень осознания необходимости лечения был обусловлен резидуально-органическими изменениями и длительными периодами злоупотребления ПАВ, что также оказывает негативное влияние на комплаенс в этой группе пациентов.

Больных тревожного спектра, несмотря на определенную личностную разнородность (тревожно-мнительные, зависимые, анан-

Таблица 2. Взаимосвязь личностных девиаций больных ХГС и обстоятельств инфицирования (в процентах)

Спектр личностных характеристик больных ХГС	Употребление ПАВ	Нанесение тату, пирсинг	Хирургические операции	Гемотрансфузии	Стоматологические манипуляции	Не установлены
Эмоционально нестабильный	75,00	10,71	3,57	0,00	3,57	7,14
Тревожный	0,00	0,00	42,86	19,05	28,57	9,52
Шизоидный	7,69	15,38	30,77	15,38	23,08	7,69
Без личностных девиаций	0,00	7,41	40,74	14,81	25,93	11,11

кастные характерологические паттерны), отличало преобладание реакций гипернозогнозии, основанной на преувеличении негативных последствий заболевания. По данным обследования с помощью методики ТОБОЛ, у пациентов преобладали тревожный (33%), ипохондрический (24%) и неврастенический (19%) типы отношения к болезни.

У пациентов, у которых преобладали тревожно-мнительные и зависимые черты личности, отмечались разнообразные болезненные ощущения, не соответствовавшие клинической картине ХГС. Больные предъявляли жалобы на неприятные ощущения в эпигастриальной и абдоминальной областях, которые были нестойкими, зависели от эмоционального состояния и усиливались на фоне тревоги. Аффективный фон был нерезко снижен, наблюдалась тенденция к лабильности настроения, сопровождавшейся обидчивостью, ранимостью, плаксивостью. У пациентов отмечался высокий уровень тревоги, в частности они высказывали опасения по поводу неблагоприятного течения болезни, ее возможных осложнений, сомнения в эффективности лечения.

Для пациентов тревожного спектра были характерны гипертрофированные представления о ХГС с фиксацией на негативных аспектах ситуации. Несмотря на информированность о механизме заражения вирусом, пациенты воспринимали болезнь как постыдную, опасались рассказывать о ней друзьям, коллегам, ожидая отвержения или осуждения, что

приводило к сужению социальных контактов.

На подобное стигматизирующее самоотношение пациентов также обращают внимание многие исследователи [15, 17]. Распространенным субъективным восприятием смысла заболевания вследствие личностных особенностей является тема «наказания за совершенные ошибки», в связи с чем пациенты демонстрируют «покорность» заболеванию и занимают виктимную позицию. Так, болезнь часто становилась фактором, нарушающим жизненные планы (например, пациенты воспринимали ХГС как непреодолимое препятствие, делающее невозможными создание семьи и рождение детей, получение желаемой работы), поэтому у них наблюдалось смещение системы личностных ценностей в сферу здоровья с редукцией ранее актуальных мотивов деятельности.

Для больных, у которых преобладают личностные характеристики тревожного спектра, характерен высокий и амбивалентный комплаенс в зависимости от сопутствующих характерологических особенностей (табл. 1). Так, пациенты с тревожными, уклоняющимися и зависимыми чертами из-за склонности к реакциям тревоги, мнительности, неуверенности в себе, опасения за свое будущее сравнительно быстро обращались к специалистам при получении информации об инфицировании вирусом гепатита С и давали согласие на проведение диагностических процедур и предложенного лечения. Выступавшие на первый план в начале заболевания фобические реакции выража-

лись в страхах прогрессирования болезни, неблагоприятного исхода в виде цирроза и рака печени, инвалидизации, смерти, формировали гипернозогнозические реакции. Несмотря на бессимптомное течение ХГС на начальных стадиях, пациенты тревожного спектра при получении информации об инфицировании были склонны к ипохондрической фиксации на телесной сфере, вместе с тем проявления побочных эффектов противовирусной терапии воспринимались ими как неотъемлемый аспект лечения и, как правило, не являлись причиной преждевременной отмены патогенетической терапии.

Преобладание дифференцированных механизмов психологической защиты и копинг-стратегии, направленные на преодоление заболевания, характерные для пациентов тревожного спектра, способствовали укреплению сотрудничества с врачом. Несмотря на распространенное мнение, что продолжительное лечение снижает комплаенс [6], значительная длительность терапии у данных больных не оказывала негативного влияния на приверженность лечению. Наоборот, распланированная система приема препаратов и визитов в клинику способствовала редукции тревожных реакций, так как формировала внешнюю структуру и ощущение определенности, в результате чего снижалась степень выраженности дезадаптации и повышалась вовлеченность пациентов в процесс реабилитации. При формировании терапевтического сотрудничества пациенты демонстрирова-

ли гиперсоциальность установок, склонность к идеализации врача. Большинство обследованных больных этой группы находились в благоприятной социальной ситуации. Наличие работы и семьи является основным стимулом для излечения, что также способствует повышению комплаенса.

У пациентов тревожного спектра, у которых преобладают ананкастные личностные черты, отмечаются особенности комплаенса. Так, обследованные пациенты считали заражение ХГС постыдным, некоторые не ставили в известность о заболевании даже близких родственников (супругов, родителей, взрослых детей), считая, что данная информация окажет негативное влияние на отношения в кругу семьи. Для них характерны навязчивые страхи стать источником заражения близких и заразиться другими видами гепатита, что влекло за собой перепроверки и ритуалы, связанные с личной гигиеной и бытовыми привычками.

Определяющими факторами амбивалентного комплаенса больных выступают такие черты, как ригидность, мнительность, недоверчивость, склонность к многократным перепроверкам. Пациенты с настороженностью и брезгливостью относились к физикальным обследованиям. Медицинские манипуляции, даже не связанные с выраженным физическим дискомфортом, были для них серьезным стрессом. Больные часто откладывали начало лечения, многократно посещали различных врачей, критиковали данные им рекомендации, объясняя таким образом выраженные трудности, возникавшие при принятии решения относительно начала противовирусной терапии. Вместе с тем, решив начать лечение, они достаточно последовательно выполняли предписания врачей, вникали в различные аспекты лечения, сохраняя при этом определенную двойственность в отношении назначаемых терапевтических мероприятий.

Пациенты, личностные характеристики которых соответствуют шизоидному спектру, демонстрировали выраженную амбивалентность в отношении заболевания, проявлявшуюся в парадоксальном сочетании реакций гипо- и гипернозогнозии, сменявших друг друга на разных этапах течения ХГС. Согласно результатам обследования с использованием методики ТОБОЛ, у больных этой группы выявлено преобладание эгоцентрического (31%), апатического (23%) и паранойяльного (23%) типов отношения к болезни.

Реакции гипернозогнозии были представлены разнообразными опасениями относительно неблагоприятного прогноза лечения, ухудшения соматического состояния после курса терапии. Когнитивный уровень характеризовался осознанием причин инфицирования вирусом гепатита и угрозы для жизни в связи с заболеванием в сочетании со скептическим отношением к рекомендованному курсу лечения. Пациенты декларировали собственные теории возникновения заболевания, его последствий и возможного излечения — своеобразные, необычные, иногда вычурные. Такие особенности мировоззрения, как недоверие к традиционной медицине и лекарственным средствам, приводили к тому, что больные занимались самолечением, посещали целителей, экстрасенсов, знахарей, принимали незарегистрированные препараты и биологически активные добавки.

Изменения в мотивационной сфере у части больных (23%) характеризовались реакциями апатии и безразличия в отношении требований социального окружения. У остальных больных выраженных мотивационных изменений не выявлено, они сохраняли привычный образ жизни, прежние социальные и бытовые нагрузки. Гипернозогнозическое отношение к ХГС сочеталось у них с реакциями скепсиса и пессимизма относительно прогноза лечения. Таким обра-

зом, формировалась амбивалентная установка на сотрудничество с врачом. В связи с возникновением тяжелых побочных эффектов терапии усиливалось недоверие пациентов к врачам, склонность упрекать их в халатном отношении, которые отчасти объяснялись тем, что заражение ХГС произошло в государственных клиниках.

Заключение

В проведенном исследовании установлено, что у 69,66% обследованных больных ХГС имеются выраженные личностные девиации, у 39,3% из них достигающие уровня расстройства личности, а у 30,33% больных соответствующие уровню акцентуаций. Отмечена гетерогенность личностных особенностей больных ХГС, демонстрирующих личностные девиации, с тенденцией к преобладанию характеристик спектров эмоциональной нестабильности, тревоги и шизоидии. При обследовании с использованием методики ТОБОЛ установлены значимые различия типов отношения к болезни в зависимости от личностных характеристик пациентов с ХГС. Для пациентов спектра эмоциональной нестабильности характерны анозогнозический, эгоцентрический и дисфорический типы отношения к болезни, у больных ХГС тревожного спектра преобладают тревожный, ипохондрический и неврастенический типы, а пациентам шизоидного спектра в большей степени свойственны апатический и паранойяльный варианты.

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о взаимосвязи личностных характеристик и обстоятельств инфицирования вирусом гепатита С. Так, большинство пациентов, соответствующих спектру эмоциональной нестабильности, были инфицированы в результате внутривенного введения психоактивных веществ. Инфицирование при выполнении полостных оперативных вмешательств, стоматологических мани-

пуляций и гемотрансфузий отмечено у больных ХГС без личностных девиаций и пациентов тревожного спектра. Больные ХГС с шизоидными характеристиками инфицированы в основном в медицинских учреждениях, при этом часть пациентов этой группы были заражены вирусом гепатита С в результате введения психоактивных веществ, нанесения татуировок, пирсинг (табл. 2).

Установлена очевидная взаимосвязь личностных характеристик и уровня приверженности

лечению. Так, большинство пациентов спектра эмоциональной нестабильности демонстрировали низкую комплаентность, в группе больных ХГС тревожного спектра преобладали пациенты с высоким уровнем приверженности лечению. Больные этой группы по характеристикам комплаентности практически не отличались от пациентов, не имеющих личностных девиаций. У больных шизоидного спектра превалировал амбивалентный комплаенс.

Оценка влияния личностных характеристик пациентов на отношение к болезни и степень приверженности лечению необходима для разработки адекватных психокоррекционных и реабилитационных программ, являющихся важной составляющей комплексного подхода, позволяющего повысить эффективность лечения ХГС, который в настоящее время представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему.

Список литературы

1. Алексеева А.С. Клинико-морфологические проявления хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии во взаимосвязи с психологическим профилем и качеством жизни пациентов: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — Томск, 2010. — 42 с.
2. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Воронкова Н.В. и др. Обратимость вирусного цирроза печени // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* — 2013. — № 4. — С. 15–18.
3. Бородкина О.Д. Пограничные нервно-психические расстройства у больных с ВИЧ-инфекцией на латентной стадии заболевания (типология, динамика, реабилитация): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2005.
4. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Дубинина Н.В. и др. Гептрал (адemetионин) в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С (предварительные результаты) // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* — 2010. — № 2. — С. 31–36.
5. Вассерман Л.И., Иовлев П.В., Карпова Э.Б. и др. Психологическая диагностика отношения к болезни: Пособие для врачей. — СПб., 2005. — 30 с.
6. Данилов Д.С. Комплаенс в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 13–20.
7. Еналеева Д.Ш., Созинова Ю.М., Нагимова Ф.М. Роль врача в формировании приверженности больных хроническими вирусными гепатитами к лечению // Тезисы докл. V Российской науч.-практ. конференции «Гепатит В, С и D — проблемы диагностики, лечения и профилактики». — М., 2003. — С. 88–90.
8. Каминская С.Н. Клинико-психологическая характеристика и качество жизни больных хроническим вирусным гепатитом С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 22 с.

9. Лутова Н.Б., Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Комплаенс в психиатрии и способ его оценки // *Психиатрия и психофармакотерапия.* — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 8–12.
10. Морозов Д.И., Тихонова Ю.Г., Кинкулькина М.А. и др. Депрессии, развивающиеся у больных хроническим гепатитом при проведении противовирусной терапии (клинико-психопатологическая квалификация и нозологическая трактовка) // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2012. — Т. 112, № 11. — С. 4–12.
11. Николаева В.В. Личность в условиях хронического соматического заболевания: Автореф. дис. ... д-ра психол. наук. — М., 1992.
12. Смулевич А.Б., Волель Б.А., Романов Д.В. Ипохондрия как патология личности (к проблеме постадиктивной ипохондрии) // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2008. — Т. 108, № 10. — С. 4–12.
13. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Козырев В.Н. и др. Психосоматические расстройства (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи) // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1999. — № 4. — С. 4–14.
14. Смулевич А.Б., Тхостов А.Ш., Сыркин А.Л. Клинические и психологические аспекты реакции на болезнь (к проблеме нозогений) // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1997. — Т. 97, № 2. — С. 4–9.
15. Blasiolo J.A., Shinkunas L., Labrecque D.R. et al. Mental and physical symptoms associated with lower social support for patients with hepatitis C // *Wld J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 12, N 29. — P. 4665–4672.
16. Castera L., Constant F., Bernard P.H. et al. Psychological impact of chronic hepatitis C: comparison with other stressful life events and chronic diseases // *Wld J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, N 10. — P. 1545–1550.
17. Conrad S., Garrett L.E., Cooksley W.G. et al. Living with chronic hepatitis C means «you just haven't got a normal life any more»

// *Chronic Illn.* — 2006. — Vol. 2, N 2. — P. 121–131.

18. Constant A., Castera L., Quintard B. et al. Psychosocial factors associated with perceived disease severity in patients with chronic hepatitis C: relationship with information sources and attentional coping styles // *Psychosomatics.* — 2005. — Vol. 46, N 1. — P. 25–33.

19. Gill M.L., Atiq M., Sattar S. et al. Psychological implications of hepatitis C virus diagnosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 20, N 11. — P. 1741–1744.

20. Mushayabasa S., Bhunu C.P. Epidemiological consequences of non-compliance to HCV therapy among IDUS // *Int. J. Res. Rev. Appl. Sci.* — 2011. — Vol. 8, N 3. — P. 288–295.

21. Niederau C., Bembé G., Kautz A. Socioeconomic characteristics, quality of life, and state of knowledge of patients with hepatitis C viral infection in Germany — socioeconomic aspects in hepatitis C // *J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 44, N 4. — P. 305–317.

22. Phillips E. Patient compliance. — Bern: H. Huber, 1988.

23. Yovtcheva S.P., Rifai M.A., Moles J.K. et al. Psychiatric Comorbidity Among Hepatitis C Positive Patients, 2005. — Vol. III, N 2. URL: focus.psychiatryonline.org (дата обращения — 15.05.2014).

24. Zacks S., Beavers K., Theodore D. et al. Social stigmatization and hepatitis C virus infection // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40, N 3. — P. 220–224.

25. Zickmund S., Ho E.Y., Masuda M.III. They treated me like a leper. Stigmatization and the quality of life of patients with hepatitis C // *Gen. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 18, N 10. — P. 835–844.

26. Zickmund S., Hillis S.E., Barnett M.J. et al. Hepatitis C virus-infected patients report communication problems with physicians // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39, N 4. — P. 999–1007.

Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога?

Е. А. Маевская, Ю. А. Кучерявый, И. В. Маев

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маевская Евгения Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Контактная информация: evgenia.maevskaja@yandex.ru

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова

Маев Игорь Вениаминович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, проректор по учебной работе МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Цель обзора. Оценить взаимосвязь ожирения и *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) и синдрома хронического запора по результатам анализа эпидемиологических и экспериментальных исследований.

Основные положения. Связь метаболически ассоциированных и функциональных заболеваний, таких как НАЖБП (особенно *неалкогольной стеатогепатит* — НАСГ) и хронический запор, нельзя назвать абсолютной, однако между данными нозологическими формами болезней существует эпидемиологическая и патогенетическая общность. Ожирение, особенности рациона питания, включая дефицит *пищевых волокон* (ПВ), и дисбиоз кишечника оказывают существенное влияние на развитие и НАСГ, и хронического запора. При сочетанной патологии оправданным является применение комбинированных или политаргетных лекарственных средств, среди которых наиболее эффективными и перспективными у лиц с ассоциацией НАСГ и синдрома запора являются препараты на основе ПВ (псиллиум). Это объясняется способностью псиллиума положительно влиять на течение сочетанной патологии за счет снижения аппетита, уменьшения суточного калоража рациона, энтеросорбции, профилактики *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР) и эндотоксемии, пребиотических и нормализующих стул эффектов.

Заключение. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о частой ассоциации ожирения и ассоциированной с ним НАЖБП с синдромом хронического запора. Ряд проведенных экспериментальных исследований подтверждает эпидемиологические данные. Необходимо проведение крупных проспективных исследований по изучению такой взаимосвязи и перспектив применения политаргетных препаратов, к которым можно отнести псиллиум.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический запор, дефицит пищевых волокон, псиллиум.

Non-alcoholic fatty liver disease and chronic constipation: casual or obvious association in practice of the gastroenterologist?

Ye. A. Mayevskaya, Yu. A. Kucheryavy, I. V. Mayev

The aim of review. To estimate interrelation of obesity, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) and chronic constipation syndrome by epidemiologic and experimental data analysis.

Summary. Link of metabolic and functional diseases, such as NAFLD (especially non-alcoholic steatohepatitis — NASH) and chronic constipation, is not considered to be absolute, though these disease

possess common epidemiologic and pathogenic features. Obesity, dietary features, including deficiency of *food fibers* (FF), and intestinal exert essential effect on development both NASH, and chronic constipation. Combined disorders require application of combined or multitargeted pharmaceuticals, of which among FF-based medications (psyllium) is the most effective and promising in patients with association of NASH and constipation syndrome. This is due to ability of psyllium to reduce appetite, 24-hour caloric ration value as well as enterosorbition, prevention of *bacterial overgrowth syndrome* (BOS) and endotoxemia, prebiotic effect and stool normalization.

Conclusion. Epidemiologic studies prove frequent association of obesity and NAFLD with chronic constipation syndrome. Series of experimental researches confirm epidemiologic data. Large prospective studies on such interrelation, and prospects of application multitargeted agents including psyllium is required.

Key words: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, chronic constipation, deficiency of food fibres, psyllium.

Введение

По мере развития научной и исследовательской медицинской базы стала очевидной тенденция к росту заболеваемости сочетанной патологией. Существенный вклад в развитие и прогрессирование такой патологии обеспечивают разнообразные этиологические факторы и механизмы, причем выделить наиболее значимые из них достаточно сложно. Все больше появляется свидетельств взаимосвязи между метаболически ассоциированными и функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, хотя в ряде случаев ее и нельзя назвать явной.

В полной мере это можно отнести к ассоциации ожирения, часто определяющего развитие *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБ), в ряде случаев прогрессирующей в *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ), и синдрома хронического (функционального) запора. Только на первый взгляд эта взаимосвязь выглядит случайной. Результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований говорят в пользу ассоциативной мультифакторности таких, казалось бы не связанных между собой, заболеваний. Именно им и посвящена данная статья, включая обсуждение вопроса оптимальной фармакотерапии, позволяющей достигать не только улучшения самочувствия пациентов, но и значимо влиять на механизмы развития коморбидной патологии.

Эпидемиология

Ожирение, НАЖБ и НАСГ.

Метаболические нарушения, в том числе и ожирение, с каждым годом занимают все большее место в структуре заболеваемости. Ожирение становится поистине глобальной проблемой [1]. Можно сказать, что ожирение приобретает характер пандемии. По данным разных источников, до 60% населения экономически развитых стран подвержены этому заболеванию [2], причем отмечается тенденция к росту заболеваемости как среди взрослых, так и среди детей. Так, по данным, опубликованным в США, около 35% взрослых и 17% детей и подростков страдают ожирением [3].

Распространенность НАСГ, как одной из форм проявлений метаболических нарушений на уровне печени, среди населения развитых стран достигает 3% [4, 5]. При избыточной массе тела распространенность этой формы гепатита увеличивается до 30% [4, 6], что объясняет наличие прямой корреляционной зависимости между избыточной массой тела и риском развития НАСГ [4].

Таким образом, ожирение и часто сопутствующее ему поражение печени (НАЖБ, реже НАСГ) являются чрезвычайно распространенными среди населения экономически развитых стран.

Хронический (функциональный) запор. Под хроническим запором, согласно современным пред-

ставлениям, поднимается стойкое или интермиттирующее нарушение функции опорожнения кишечника, сопровождающейся рядом субъективных симптомов [7], удовлетворяющее римским критериям последнего пересмотра [8]. Причиной хронического (функционального) запора принято считать нарушение моторной функции толстой кишки с прогрессирующим сокращением высокоамплитудных пропульсивных сокращений при отсутствии любых морфологических изменений толстой кишки с развитием замедленного транзита [9].

Среди функциональных заболеваний органов пищеварения хронический запор занимает особое место, поскольку его распространенность среди населения чрезвычайно высока (до 27%) [10,11], что сопоставимо с распространенностью ишемической болезни сердца, сахарного диабета и бронхиальной астмы [12].

Ожирение и функциональные заболевания органов пищеварения. Значительное место в структуре заболеваемости современного человека занимают и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, к которым также относится и хронический (функциональный) запор. Данные эпидемиологических исследований наглядно демонстрируют связь ожирения с хроническими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и функционального характера, например с синдромом раздраженного кишечника

ка, функциональной диспепсией и функциональной абдоминальной болью [13–17]. Среди детей с ожирением в 47% случаев регистрируется, по крайней мере, одно функциональное заболевание органов пищеварения (у детей с нормальной массой — в 27%; $p < 0,001$) [17]. Есть данные о существенной связи ожирения с часто встречающимися гастроинтестинальными симптомами — изжогой, тошнотой, рвотой и метеоризмом [18, 19]. Результаты мета-анализа показали наличие взаимосвязи изжоги, отрыжки, боли за грудиной и тошноты с ожирением [20]. Очевидна связь ожирения, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [21] и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [22–24], особенно эрозивной ее формы [25], а соответственно и таких последствий как пищевод Баррета и аденокарцинома пищевода [26, 27].

Таким образом, эпидемиологические исследования говорят о возможности и большем риске ассоциации функциональной гастроинтестинальной патологии с ожирением. Факторами, объясняющими взаимосвязь между различными функциональными заболеваниями органов пищеварения и ожирением, могут быть нарушения моторики, особенности питания лиц с ожирением, изменение давления в брюшной полости и многое другое. Раскрывая тему настоящей статьи, обратимся сначала к результатам эпидемиологических исследований, изучающих ассоциацию ожирения с хроническим запором.

Ожирение и хронический запор. Одной из первых эпидемиологических работ, направленных на изучение связи метаболических нарушений (ожирения) и хронического запора, стало исследование, проведенное в 1981 г. в Италии Р. Ресора и соавт. Авторами было показано, что частота запора у пациентов с ожирением достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела (8,3% против 1,5%; $p < 0,001$) [28]. Справедливости

ради необходимо отметить, что в этом исследовании не осуществлена градация запора на органический и функциональный, как и не было строгого соответствия требованиям современной доказательной медицины в верификации синдрома запора. Однако данная работа демонстрирует, что интерес к этой взаимосвязи возник довольно давно, и, скорее всего, не случайно.

Несмотря на дефекты дизайна пионерской работы [28], подобные данные о частой встречаемости запоров у лиц с ожирением были получены и в ряде последующих исследований [19, 29, 30]. Так, у лиц с ожирением часто обнаруживается ассоциация с функциональным запором (21%) [30], а ожирение регистрируется у 60% пациентов с функциональным запором, диагностированным согласно римским критериям III ($n=18180$) [29], а также при часто сопутствующих запору острых анальных трещинах (13,0% против 7,7% у лиц без ожирения; $p < 0,001$) [31].

Ожирение и хронический запор — эпидемиологическая загадка, случайная ассоциация или коморбидная патология? Учитывая популяционную тенденцию к увеличению массы тела с возрастом, когда увеличивается и риск возникновения запоров [7, 9], можно было бы полагать случайную ассоциацию двух распространенных синдромов у взрослых. Однако данная мысль легко подвергается сомнению при анализе связи запоров и ожирения в педиатрической практике. Так, в детской популяции хронический запор при ожирении встречается у 21% детей и только у 8,8% при нормальной массе тела [30]. В исследованиях, оценивающих связь ожирения и хронического запора, показано, что дети с хроническим запором чаще имеют массу тела больше своей возрастной нормы с преобладанием мальчиков (примерно в 2 раза больше, чем девочки) [32], что несколько расходится с данными по взрослому населению, где

чаще страдает женская половина [9]. Замечено, что среди таких детей в 2 раза чаще возникают психологические проблемы и девиация поведения [32], накладывающие на проблему запора и социальный аспект. Связь запоров с ожирением уже в детском возрасте подтверждается и недавно опубликованными данными, свидетельствующими о повышенном риске функциональных запоров у детей, имеющих избыточную массу тела (ОШ=1,83; 95% ДИ: 1,12–2,98, $P=0,01$) [17].

Таким образом, приведенные факты свидетельствуют в пользу неслучайной ассоциации ожирения и обстипационного синдрома, показанную ранее у взрослых (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,01–5,57) [33].

Необходимо отметить, что в азиатском регионе, где ввиду особенностей питания и образа жизни (традиционно большое количество растительной пищи в рационе) избыточная масса тела и запор ранее не были проблемой, исследователи сообщили о практически таком же распространении ожирения как и в США [29]. В этой связи уже не кажется необычным то, что в азиатских странах прослеживается ассоциация хронического запора не только с возрастом и женским полом [29], как и было отмечено в европейских исследованиях [34, 35], но и с ожирением [29].

Интересны недавно полученные данные о взаимосвязи степени ожирения (*индекса массы тела* — ИМТ) с тяжестью констипационного синдрома, а также возможности улучшения течения синдрома запоров после бариатрической хирургии (*sleeve-резекция желудка*) [36].

Учитывая вышесказанное, а также результаты недавних крупных исследований ($n=9373$), доказывающих связь хронических запоров с низким потреблением *пищевых волокон* (ПВ) [37], можно полагать, что у части больных с хроническим запором привычный дефицит ПВ в рационе питания может определять и увеличение массы тела (за счет приоритетного употре-

бления более калорийной пищи) и метаболически ассоциированную патологию печени за счет целого ряда механизмов [38], что нам и представляется важным обсудить далее в этой статье.

Патофизиология

На первый взгляд, сложно предположить насколько могут быть патогенетически связаны ожирение и НАСГ с хроническим запором, однако, в патогенезе этих нозологий довольно много общего.

Неалкогольный стеатогепатит — заболевание печени, тесно связанное с каскадом метаболических нарушений, таких как абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа и гиперлипидемия [39]. Прогрессирующая при ожирении инсулинорезистентность определяет избыток поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), что в итоге приводит к развитию стеатоза [40, 41]. По мере увеличения поступления избытка СЖК в печени происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования [42] с образованием активных форм кислорода и индукцией синтеза провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО- α), ряда интерлейкинов (ИЛ) [39, 41]. Немалый вклад в развитие НАСГ вносит и нарушение микрофлоры кишечника (микробиоты), в том числе избыточный бактериальный рост [39, 39, 43], потенцируя процесс эндотоксемии, что только усиливает оксидативный стресс, приводящий к трансформации стеатоза в стеатогепатит. Важным моментом здесь выступает активация Toll-подобных рецепторов кишечника, что может оказывать существенное влияние на развитие и функциональных заболеваний кишечника, включая хронический запор.

Toll-подобные рецепторы кишечной стенки активируются микробными компонентами (липолисахаридом, пептидогликаном и бактериальной нуклеиновой

кислотой), которые в достаточном количестве присутствуют в кишечнике при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР). Есть два известных механизма реализации защитной функции: активация лимфоидной ткани кишечника под воздействием патогена [44] и запуск нативного иммунного ответа посредством активации ядерного фактора (NF- κ B) с активацией экспрессии генов, ответственных за синтез цитокинов, химокинов и антимикробных антител (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), в том числе и в гепатоците [45].

Таким образом, учитывая недавно полученные факты о взаимосвязи запора у больных с синдромом раздраженного кишечника с СИБРом [46], ассоциации хронического запора с СИБРом у больных паркинсонизмом [47] можно полагать наличие патогенетической взаимосвязи хронического запора с НАСГ.

Моторные нарушения желудка при ожирении и НАСГ. Двигательная активность желудочно-кишечного тракта, в том числе желудка, тонкой и толстой кишки регулируется посредством миогенных, нейрогенных и гуморальных механизмов. К настоящему моменту известно, что ожирение может быть связано с изменениями моторики желудочно-кишечного тракта [48]. Дисмоторика желудка может оказать большое влияние на формирование чувства голода и насыщения, поскольку вся пищеварительная система задействована в регуляции темпа переваривания и регуляции чувства голода [49], что может усугублять дальнейшее повышение массы тела, провоцируя прогрессирование ожирения. Достаточно давно установлено, что при ожирении и избыточной массе тела наблюдается увеличение скорости эвакуации из желудка [50, 51], особенно это касается твердой пищи [52]. В попытке объяснить изменение эвакуаторного механизма желудка были проведены исследования с оценкой гормонально-регулятор-

ных процессов эвакуации, а также генетические исследования людей с ожирением с целью поиска ассоциативных взаимосвязей с генетическими полиморфизмами [53].

Выявлен ряд субстанций, опосредующих взаимодействие жира в пище, процесса насыщения и моторику желудка. Так, холецистокинин (ХЦК), пептид PYY, глюкагон и лептин замедляют опорожнение желудка [54–57], а грелин, напротив, стимулирует аппетит и ускоряет опорожнение желудка [54, 55]. Высокожировая диета в норме стимулирует секрецию ХЦК, пептида PYY, глюкагона [58], то есть приводит к снижению скорости опорожнения желудка. Однако у людей с ожирением во многих исследованиях отмечено ускоренное опорожнение желудка [59, 60], вероятнее всего, как результат регуляторного дисбаланса между гормонами: более медленного постпрандиального уменьшения уровня грелина, более высокого уровня лептина или лептин-резистентности [60] и изменения в секреции и чувствительности к ХЦК [61], что в совокупности влияет и на моторную функцию желудка.

Есть данные, полученные пока лишь на животной модели, что нормальный уровень лептина необходим для адекватного взаимодействия ХЦК и вагусных афферентных нейронов желудка [62]. У пациентов с ожирением на высокожировом питании также обнаруживается ослабление супрессии уровня грелина и стимуляция PYY, что также приводит к ускорению опорожнения желудка [63].

Таким образом, гормональный дисбаланс поддерживает патологический круг метаболических нарушений, провоцируя чувство голода у больных ожирением.

Не так давно была изучена и генетическая детерминанта изменения моторики желудка и чувствительности к гормональной регуляции при ожирении. Показано, что часть генов, отвечающих за серотонинергическую и адренергическую функцию, такие как ADR2C,

UCP-3, GNB3 и FTO, могут предопределять изменение моторики при ожирении [53].

Моторные нарушения тонкой кишки при ожирении и НАСГ. На современном этапе исследований получены сведения об изменении моторики тонкой кишки у пациентов с метаболическими нарушениями, в частности при ожирении, способствующие прогрессированию этой патологии и ее последствий. Есть данные об увеличении скорости транзита по проксимальному отделу тонкой кишки при ожирении у человека [64, 65], которые подтверждают экспериментальные данные на животных образцах с ожирением [66]. Более быстрый транзит при ожирении может способствовать «худшему» формированию чувства насыщения. Одним из вероятных механизмов, предположительно, является уменьшение чувствительности кишечника к регулирующему гормональному механизму ХЦК и PYY на фоне высокожировой диеты, при этом повышенный уровень ХЦК стимулирует моторную активность тонкой кишки [67]. Стоит отметить и наличие повышенной способности тонкой кишки к поглощению питательных веществ при ожирении, что подтверждено радиологическими методами [64]. Продemonстрировано, что при избыточном содержании питательных веществ в высокожировом рационе имеет место пролиферация кишечных клеток как один из механизмов адаптации, что, собственно, и позволяет производить повышенную сорбцию питательных веществ [68].

Еще одним из значимых факторов изменения моторики тонкой кишки при ожирении является избыточный бактериальный рост. У пациентов с ожирением часто диагностируют СИБР, ассоциированный с так называемыми кластерными (пучковыми) сокращениями кишечника (точнее, двенадцатиперстной и тощей кишки), что проявляется коротким усилением моторной активности и больше свойственен пациентами с синдромом раздра-

женного кишечника [69], патофизиология которого тесно сопряжена с СИБР [70]. Сложность данной проблемы подчеркивается и некоторой противоречивостью полученных при исследовании данных, обусловленных, возможно, особенностями эксперимента или ассоциацией СИБР с НАСГ, а не с ожирением без воспалительных изменений в печени. Так, на животной модели было показано, что при НАСГ персистенция СИБР способствует замедлению перистальтики тонкой кишки, тем самым благоприятствуя проникновению токсинов через стенку кишки и развитию эндотоксемии [71]. Интересно, что наличие СИБР у больных сахарным диабетом 2-го типа также приводит к снижению моторики тонкой кишки [72]. Таким образом, можно думать об одном из «кругов патогенеза» сочетанной патологии печени и кишечника, поскольку нормальная микрофлора кишечника достаточно чувствительна к средовым факторам; изменение моторной активности может быть пусковым фактором для развития дисбиотических процессов, коим и является СИБР [70].

Итак, экстраполируя косвенные факты, можно предполагать, что нарушение моторики тонкой кишки, особенно замедление транзита (например, при хроническом запоре), так или иначе может определять избыточное поступление эндотоксинов из просвета тонкой кишки в систему портального кровотока и оказывать влияние на развитие и персистенция НАСГ.

Совершенно новым потенциально возможным механизмом, продемонстрированным пока лишь *in vitro*, является апоптоз нейронов тонкой кишки под воздействием избытка экзогенных насыщенных жирных кислот [73], что также может привести к моторным нарушениям.

Этиопатогенез хронического запора. Связь с ожирением. Как мы указывали выше, довольно давно замечено, что частота запора достоверно выше у людей с ожире-

нием, чем у лиц с нормальной массой тела [28], в том числе у детей [17, 30]. Механизмы, которые могли бы объяснить уменьшение моторики и увеличенное время толстокишечного транзита у человека, приводящее к задержке стула, в большей степени разрабатываются на животных моделях и не могут быть полностью экстраполированы на человека. Так было отмечено, что при ожирении у мышей в сочетании с высокожировой диетой обнаруживается уменьшение секреции серотонина, одной из функций которого является усиление перистальтики через известные 5-HT₄-рецепторы, посредством сокращения числа энтерохромаффинных клеток в толстой кишке [74], что приводит к замедлению транзита. На животной модели также продемонстрирован еще один возможный механизм изменения моторики подвздошной кишки при ожирении посредством уменьшения количества нейронов интрамурального сплетения и снижению продукции нейрональной NO — синтазы (I тип) [75], регуляторными пептидами для которой являются холецистокинин и PYY, отвечающие за расслабление гладких мышц и дальнейшее продвижение пищевого содержимого, что, возможно, позволяет реализоваться спастическим механизмам и замедляет моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки. Однако в рандомизированном исследовании с оценкой времени толстокишечного транзита на довольно небольшой выборке детей ($n=91$) с морбидными формами ожирения замедление толстокишечного транзита было выявлено только у 10,5% [30].

Вероятным связующим звеном между ожирением и хроническим запором является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, которая имеет место при ожирении и, по мнению некоторых исследователей, может увеличить риск развития функциональных желудочно-кишечных нарушений, в частности хронического запора [29], однако,

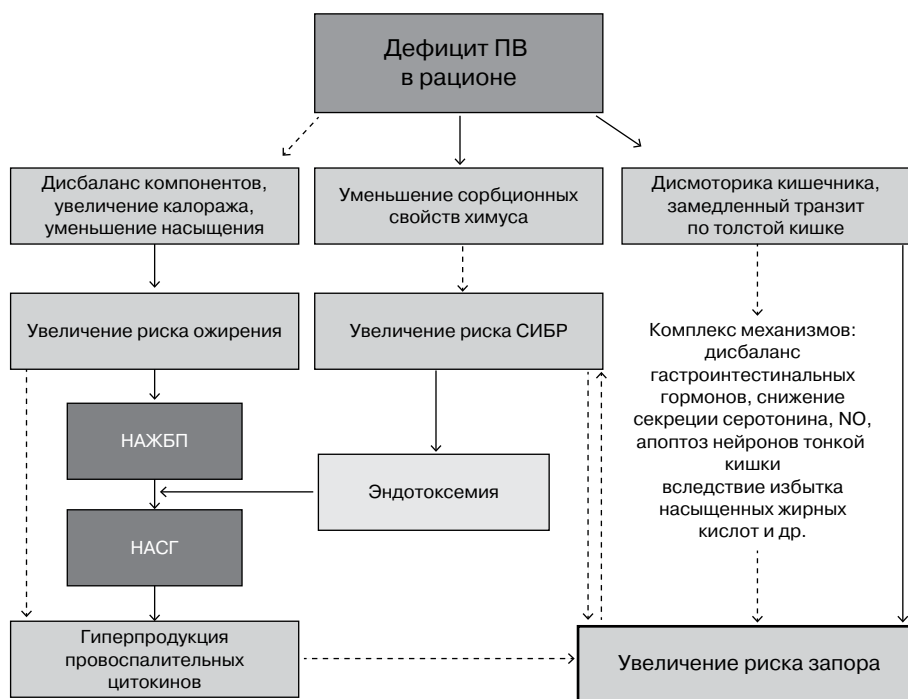


Рис. 1. Патогенетическая взаимосвязь дефицита пищевых волокон, ожирения, НАСГ и хронического запора. ПВ — пищевые волокна, СИБР — синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, НАЖБ — неалкогольная жировая болезнь печени (стеатоз), НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, NO — оксид азота. —> — доказанные ассоциации, - -> — предполагаемые и экспериментальные данные (комментарий в тексте).

это требует большей доказательной базы.

Перспективным направлением является изучения вовлеченности активированных бактериальными продуктами Toll-подобных рецепторов с продукцией NF-κB и стимуляцией моторики у мышей. Нехватка сигналов или их искажение от этих структур может приводить к замедлению моторики гастроинтестинального, в частности, к замедлению кишечного транзита [76].

Хотя клинические исследования по оценке кишечного транзита при ожирении ограничены, совокупный анализ имеющихся данных предполагает избыточную активность и ускоренный транзит пищевого содержимого по тонкой кишке, замедление моторной активности и замедленный транзита по толстой кишке. Механизмы, лежащие в основе изменений моторики желудочно-кишечного тракта при ожирении, сложны и включают альтерацию чувствительности к гормонам-регуляторам, изменения в рецепторном поле кишечника и непосредственное участие микро-

флоры, степень которой еще необходимо определить. Возможным иницирующим моментом патогенетической ассоциации ожирения, НАЖБ и запоров может служить дефицит ПВ в рационе (рис. 1), что открывает перспективы фармакотерапии коморбидной патологии.

Потенциальные препараты комбинированного действия

В случае сочетания описанных выше заболеваний при лечении больных целесообразно использовать препараты, обладающие комбинированным действием с возможностью коррекции метаболических, моторных и дисбиотических нарушений с целью избежать полипрагмазии и минимизировать затраты на фармакотерапию. Одним из таких средств с разнонаправленным комплексным эффектом являются ПВ, способные регулировать кишечный транзит, обладающие сорбирующим и пребиотическим эффектами, что в целом способно уменьшить

явления эндотоксемии и позитивно сказаться на функции печени [38, 43].

Эпидемиологические и клинические исследования довольно давно подтверждают наличие связи между низким потреблением ПВ и хроническим запором [77–79], а также ассоциацию запора с низким потреблением жидкости [80], что нередко имеет место у людей с ожирением [81]. Вполне логично, что недостаточность потребления ПВ признана существенным фактором запора и у детей [37], все чаще страдающих ожирением [3].

Пищевые волокна, согласно рекомендациям ведущих мировых гастроэнтерологических ассоциаций, являются первой ступенью лечения хронического запора [82, 83]. Волокна за счет сорбционной способности и связывания жидкости увеличивают объем каловых масс, уменьшают внутрипросветное давление в толстой кишке, поглощают часть солей желчных кислот, что в совокупности приводит к уменьшению времени толстокишечного транзита [84].

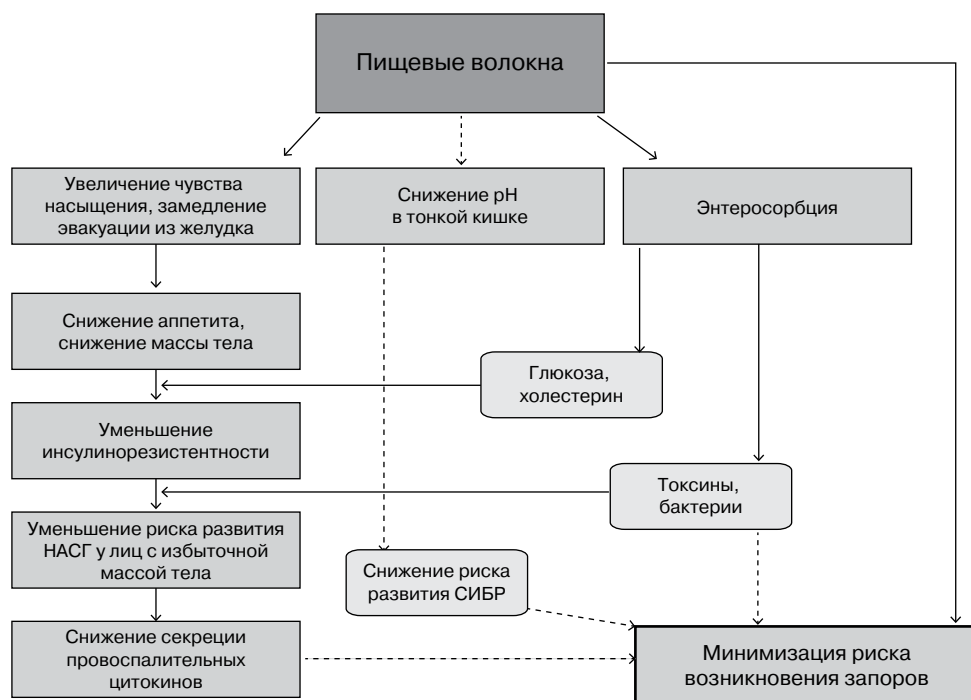


Рис. 2. Патогенетическая взаимосвязь эффектов применения пищевых волокон на течение ожирения, НАСГ и хронического запора. Обозначения те же, что и на рис. 1.

Пребиотический эффект ПВ также способен влиять на pH кишечного содержимого, уменьшая его [9]. Это помогает поддерживать необходимое состояние гомеостаза, а также стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, что позволяет осуществлять контроль патогенного бактериального роста [85].

С точки зрения воздействия на метаболические нарушения, результаты, полученные в опытах, демонстрируют потенциальную возможность ПВ не только нормализовать состав кишечной микрофлоры, но и корректировать (умеренно снижать) повышенный уровень глюкозы, холестерина и триглицеридов, что опосредованно позволяет уменьшить выраженность стеатоза печени [86]. Ценной является и способность ПВ увеличивать чувствительность к инсулину и снижать инсулинорезистентность [87, 88], а также положительно влиять на постпрандиальный уровень глюкозы в крови при сахарном диабете 2-го типа у взрослых [89] и детей [90].

На сегодняшний день среди всех известных ПВ наибольший инте-

рес вызывает псиллиум, поскольку обладает всеми описанными выше свойствами [91], столь необходимыми для комплексной коррекции коморбидной патологии — ожирения, НАСГ и хронического запора. На его основе, получаемой из оболочек семян подорожника, создан натуральный препарат «Мукофальк», обладающий поистине уникальным набором свойств за счет природной многофракционности пищевого волокна, при этом каждая фракция обладает собственным лечебным эффектом.

Неферментируемая фракция А обеспечивает наполнение желудка, создавая необходимый объем [92, 93] для формирования и пролонгации чувства насыщения, что является крайне важным в плане снижения массы тела при ожирении, а соответственно, косвенно влияет и на инсулинорезистентность, являющуюся важнейшим звеном в патогенезе НАСГ. Также отмечено положительное влияние на транзит пищевого химуса, что оказывается значимым при хроническом запоре. Гельформирующая фракция В посредством продукции слизи позволяет сорбировать

токсины [92, 93, 94], поддерживающие прогрессирование НАСГ, а также осуществлять цитопротективную поддержку. Крайне важным является и наличие доказанного для псиллиума гиполипидемического и сахароснижающего эффектов, что делает его практически незаменимым препаратом при лечении НАСГ [38, 95].

Фракция С подвергается ферментации и служит эссенциальным субстратом для эпителиоцитов и нормофлоры кишечника [92, 93], предупреждает развитие дисбиотических нарушений, которые способны нарушать моторику кишечника при хроническом запоре и усугублять оксидативный стресс.

Именно наличие столь разнообразных фракций дает возможность осуществлять комплексный подход в лечении пациентов, страдающих и метаболическими, и функциональными нарушениями, что позволяет избежать не только весьма вероятной при такой ситуации полипрагмазии, но и может обеспечить необходимый комплаенс в лечении, поскольку объективно снижает потребность в приеме других лекарственных средств (рис. 2).

Подводя итог, можно сказать, что в свете накопленных данных по проблеме НАЖБП и хроническому запору, становится возможным выделить некоторые патологические механизмы, обеспечивающие не только взаимосвязь, но и взаимное потенцирование этих патологий. Продуцируемые при ожирении на фоне высокого содержания жира в рационе питания провоспалительные цитокины могут не только провоцировать развитие НАСГ, но и способствовать появлению моторных нарушений на всех уровнях желудочно-кишечного тракта, включая развитие функционального запора.

Немаловажный вклад вносят и дисбиотические нарушения в кишечнике, в частности СИБР, роль которого в формировании моторных нарушений толстой кишки пока не вполне ясна, но уже признана в развитии НАСГ.

Безусловно, большая часть доказательных данных о взаимосвязи ожирения и запоров получена в эпидемиологических исследованиях и на животных моделях, однако положительный эффект препаратов с комбинированным действием как при патологии печени, так и при функциональных нарушениях

кишечника мы уже сейчас можем проследить на человеке. Поскольку все больше научных фактов говорит в пользу ассоциации метаболических и функциональных нарушений у человека, мы склоняемся к мысли о необходимости проведения клинических исследований по оценке эффективности лекарственных средств комплексного действия, включая псиллиум, способных воздействовать на различные звенья патогенеза мультифакториальных заболеваний, включая ожирение, НАСГ и хронический запор.

Список литературы

1. *Imes C.C., Burke L.E.* The obesity epidemic: The United States as a cautionary tale for the rest of the world. *Curr Epidemiol Rep* 2014; 1:82-8.
2. *Stefan N., Häring H.U., Hu F.B., Schulze M.B.* Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:152-62.
3. *Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M.* Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311:806-14.
4. *Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G.* Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010; 28:155-61.
5. *Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S., Bugianesi E., Grieco A., Fargion S., Gasbarrini A., Loguercio C., Lonardo A., Marchesini G., Marra F., Persico M., Prati D., Baroni G.S.* NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee *Dig Liver Dis* 2010; 42:272-2.
6. *Pais R., Ratziu V.* Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Prat* 2012; 62:1416-21.
7. *Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Практические и клинические аспекты синдрома хронического запора. Метод руководства для врачей. М., 2005.
8. *Drossman D.A.* The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130:1377-90.
9. *Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Н.Г.* Хронический запор: проблемы терапии. *Врач* 2011; 4:24-9.
10. *Suares N.C., Ford A.C.* Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1582-91.
11. *Pinto-Sanchez M.I., Bercik P.* Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25:11B-15B.
12. *Eoff J.C., Lembo A.J.* Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion. *J Manag Care Pharm* 2008; 14:1-15.
13. *Van Oijen M.G., Josemanders D.F., Laheij R.J., van Rossum L.G., Tan A.C., Jansen J.B.* Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? *Neith J Med* 2006; 64:45-9.
14. *Delgado-Aros S., Locke G.R. 3rd, Camilleri M., Talley N.J., Fett S., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd.* Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1801-6.
15. *Talley N.J., Quan C., Jones M.P., Horowitz M.* Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 4:413-9.
16. *Aro P., Ronkainen J., Talley N.J., Storskrubb T., Bolling-Sternevald E., Agréus L.* Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut* 2005; 54:1377-83.
17. *Phatak U.P., Pashankar D.S.* Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int J Obes (Lond)* 2014. [Epub ahead of print].
18. *Khoshbaten M., Hekmatdoost A., Ghasemi H., Entezariasl M.* Prevalence of gastrointestinal symptoms and signs in northwestern Tabriz, Iran. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23:168-70.
19. *Chirila I., Drug V.L., Petrariu F.D., Gavut V.* Overweight and gastrointestinal symptoms among adults of working age in Iasi City, Romania. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012; 116:268-73.
20. *Eslick G.D.* Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. *Obes Rev* 2012; 13:469-79.
21. *Wu A.H., Tseng C.C., Bernstein L.* Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 2003; 98:940-8.
22. *Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., Kelly C.P., Camargo C.A. Jr.* Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354:2340-8.
23. *Nilsson M., Johnsen R., Ye W., Hveem K., Lagergren J.* Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290:66-72.
24. *Chang P., Friedenberg F.* Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43:161-73.
25. *Wu Y.W., Tseng P.H., Lee Y.C., Wang S.Y., Chiu H.M., Tu C.H., Wang H.P., Lin J.T., Wu M.S., Yang W.S.* Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PLoS One* 2014; 9(3):e92001.
26. *Yates M., Cheong E., Luben R., Igali L., Fitzgerald R., Khaw K.T., Hart A.* Body mass index, smoking, and alcohol and risks of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a UK prospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2014; 59:1552-9.
27. *Chak A., Falk G., Grady W.M., Kinnard M., Elston R., Mittal S., King J.F., Willis J.E., Kondru A., Brock W., Barnholtz-Sloan J.* Assessment of familiarity, obesity, and other risk factors for early age of cancer diagnosis in adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1913-21.
28. *Pecora P., Suraci C., Antonelli M., De Maria S., Marrocco W.* Constipation and obesity: a statistical analysis. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1981; 57:2384-8.
29. *Pourhoseingholi M.A., Kaboli S.A., Pourhoseingholi A., Moghimi-Dehkordi B., Safaee A., Mansoori B.K., Habibi M., Zali M.R.* Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18:151-5.
30. *vd Baan-Slootweg O.H., Liem O., Bekkali N., van Aalderen W.M., Rijcken T.H., Di Lorenzo C., Benninga M.A.* Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52:442-5.
31. *Mapel D.W., Schum M., Von Worley A.* The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterol* 2014; 14 (1):129.
32. *Misra S., Lee A., Gensel K.* Chronic constipation in overweight children. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30:81-4.

33. Song H. J. Constipation in community-dwelling elders: prevalence and associated factors. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2012; 39(6):640-5.
34. Remes Troche J.M., Tamayo de la Cuesta J.L., Raña Garibay R., Huerta Iga F., Suarez Morán E., Schmulson M.; Asociación Mexicana de Gastroenterología Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. *Epidemiology (meta-analysis of the prevalence), pathophysiology and classification. Rev Gastroenterol Mex* 2011; 76:126-32.
35. Rao S. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options. *Clin Interv Aging* 2010; 5:163-71.
36. Sileri P., Franceschilli L., Cadeddu F., De Luca E., D'Ugo S., Tognoni V., Camperchioli I., Benavoli D., Di Lorenzo N., Gaspari A.L., Gentileschi P. Prevalence of defaecatory disorders in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Gastrointest Surg* 2012; 16:62-6; discussion 66-7.
37. de Moraes M.B., Vitolo M.R., Aguirre A.N., Medeiros E.H., Antoneli E.M., Fagundes-Neto U. Intake of dietary fiber and other nutrients by children with and without functional chronic constipation. *Arq Gastroenterol* 1996; 33:93-101.
38. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии. *Лечащий врач* 2014; 8:1-7.
39. Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Ахтаева М.Л., Краснякова Е.А. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? *Медицинский совет* 2013; 3-2:46-51.
40. Schwenger K.J., Allard J.P. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20:1712-23.
41. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2002; 4:21-5.
42. Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (2):193-9.
43. Федосына Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2009; 6:73-81.
44. Vajro P., Paoletta G., Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56:461-8.
45. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590:447-58.
46. Łokiec K., Klupińska G., Walecka-Kapica E., Błońska A. Estimation of small intestinal bacterial overgrowth in patients with constipation and diarrhea irritable bowel syndrome. *Pol Merkur Lekarski* 2014; 36 (215):307-10.
47. Tan A.H., Mahadeva S., Thalha A.M., Gibson P.R., Kiew C.K., Yeat C.M., Ng S.W., Ang S.P., Chow S.K., Tan C.T., Yong H.S., Marras C., Fox S.H., Lim S.Y. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20:535-40.
48. Xing J., Chen J.D. Alterations of gastrointestinal motility in obesity. *Obes Res* 2004; 12:1723-32.
49. Camilleri M., Grudell A.B. Appetite and obesity: a gastroenterologist's perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:333-41.
50. Zahorska-Markiewicz B., Jonderko K., Lelek A., Skrzypek D. Gastric emptying in obesity. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986; 40:309-13.
51. Tosesti C., Corinaldesi R., Stanghellini V., Pasquali R., Corbelli C., Zoccoli G., Di Febo G., Monetti N., Barbara L. Gastric emptying of solids in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:200-5.
52. Cardoso-Júnior A., Coelho L.G., Savassi-Rocha P.R., Vignolo M.C., Abrantes M.M., de Almeida A.M., Dias E.E., Vieira Júnior G., de Castro M.M., Lemos Y.V. Gastric emptying of solids and semi-solids in morbidly obese and non-obese subjects: an assessment using the ¹³C-octanoic acid and ¹³C-acetic acid breath tests. *Obes Surg* 2007; 17:236-41.
53. Papathanasopoulos A., Camilleri M., Carlson P.J., Vella A., Nord S.J., Burton D.D., Odunsi S.T., Zinsmeister A.R. A preliminary candidate genotype-intermediate phenotype study of satiety and gastric motor function in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:1201-11.
54. Hellstrom P.M., Gryback P., Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20:397-407.
55. Camilleri M. Peripheral mechanisms in the control of appetite and related experimental therapies in obesity. *Regul Pept* 2009; 156:24-7.
56. Delgado-Aros S., Kim D.Y., Burton D.D., Thomforde G.M., Stephens D., Brinkmann B.H., Vella A., Camilleri M. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282(3):G424-31.
57. Schirra J., Wank U., Arnold R., Göke B., Katschinski M. Effects of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on motility and sensation of the proximal stomach in humans. *Gut* 2002; 50:341-8.
58. Stewart J.E., Feinle-Bisset C., Keast R.S. Fatty acid detection during food consumption and digestion: Associations with ingestive behavior and obesity. *Prog Lipid Res* 2011; 50:225-33.
59. Little T.J., Feltrin K.L., Horowitz M., Meyer J.H., Wishart J., Chapman I.M., Feinle-Bisset C. A high-fat diet raises fasting plasma CCK but does not affect upper gut motility, PYY, and ghrelin, or energy intake during CCK-8 infusion in lean men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(1):R45-51.
60. Vazquez Roque M.I., Camilleri M., Stephens D.A., Jensen M.D., Burton D.D., Baxter K.L., Zinsmeister A.R. Gastric sensorimotor functions and hormone profile in normal weight, overweight, and obese people. *Gastroenterology* 2006; 131:1717-24.
61. Boyd K.A., O'Donovan D.G., Doran S., Wishart J., Chapman I.M., Horowitz M., Feinle C. High-fat diet effects on gut motility, hormone, and appetite responses to duodenal lipid in healthy men. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284:G188-96.
62. de Lartigue G., Barbier de la Serre C., Espero E., Lee J., Raybould H.E. Leptin resistance in vagal afferent neurons inhibits cholecystokinin signaling and satiation in diet induced obese rats. *PLoS One* 2012; 7(3):e32967.
63. Brennan I.M., Seimon R.V., Luscombe-Marsh N.D., Otto B., Horowitz M., Feinle-Bisset C. Effects of acute dietary restriction on gut motor, hormone and energy intake responses to duodenal fat in obese men. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35:448-56.
64. Wisén O., Johansson C. Gastrointestinal function in obesity: motility, secretion, and absorption following a liquid test meal. *Metabolism* 1992; 41:390-5.
65. Gallagher T.K., Baird A.W., Winter D.C. Constitutive basal and stimulated human small bowel contractility is enhanced in obesity. *Ann Surg Innov Res* 2009; 3:4.
66. Kiely J.M., Noh J.H., Graewin S.J., Pitt H.A., Swartz-Basile D.A. Altered intestinal motility in leptin-deficient obese mice. *J Surg Res* 2005; 124:98-103.
67. Wang X., Soltész V., Axelson J., Andersson R. Cholecystokinin increases small intestinal motility and reduces enteric bacterial overgrowth and translocation in rats with surgically induced acute liver failure. *Digestion* 1996; 57:67-72.
68. Cunningham K.M., Daly J., Horowitz M., Read N.W. Gastrointestinal adaptation to diets of differing fat composition in human volunteers. *Gut* 1991; 32:483-6.
69. Madrid A.M., Ponichik J., Quera R., Defilippi C. Small intestinal clustered contractions and bacterial overgrowth: a frequent finding in obese patients. *Dig Dis Sci* 2011; 56:155-60.
70. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Маевская Е.А., Сутугина Е.А. Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она? *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 2:5-14.
71. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14:313-7.
72. Rana S., Bhansali A., Bhadada S., Sharma S., Kaur J., Singh K. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13:1115-20.
73. Nezami B.G., Mwangi S.M., Lee J.E., Jeppsson S., Anitha M., Yarandi S.S., Farris A.B. 3rd, Srinivasan S. MicroRNA 375 mediates palmitate-induced enteric neuronal damage and high-fat diet-induced delayed intestinal transit in mice. *Gastroenterology* 2014; 146:473-83.
74. Bertrand R.L., Senadheera S., Tano A., Tan K.L., Howitt L., Chen H., Murphy T.V., Sandow S.L., Liu L., Bertrand P.P. Serotonin availability in rat colon is reduced during a Western diet model of obesity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303:G424-34.
75. Mizuno M.S., Crisma A.R., Borelli P., Castelucci P. Expression of the P2X (2) receptor in different classes of ileum myenteric neurons in the female obese ob/ob mouse. *World J Gastroenterol* 2012; 18:4693-703.
76. Anitha M., Vijay-Kumar M., Sitaraman S.V., Gewirtz A.T., Srinivasan S. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-Like receptor 4 signaling. *Gastroenterology* 2012; 143:1006-16.

77. Sandler R.S., Jordan M.C., Shelton B.J. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *Am J Public Health* 1990; 80:185-9.
78. Wald A. Constipation in the primary care setting: current concepts and misconceptions. *Am J Med* 2006; 119:736-9.
79. Suares N.C., Ford A.C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:895-901.
80. Markland A.D., Palsson O., Goode P.S., Burgio K.L., Busby-Whitehead J., Whitehead W.E. Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5):796-803.
81. Hatami M., Taib M.N., Jamaluddin R., Saad H.A., Djazayeri A., Chamari M.S., Nazari M. Appetite. Dietary factors as the major determinants of overweight and obesity among Iranian adolescents. A cross-sectional study 2014. [Epub ahead of print].
82. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner. *Can Gastroenterol* 2011; 25 (Suppl B):36B-40B.
83. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Доказательная медицина и лечение хронического запора. *Врач* 2012; 10:42-47.
84. Tramonte S.M., Brand M.B., Mulrow C.D. et al. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. *J Gen Intern Med* 1997; 12:15-24.
85. Linetzky Waitzberg D., Alves Pereira C.C., Logullo L., Manzoni Jacintho T., Almeida D., Teixeira da Silva M.L., Matos de Miranda Torrinhos R.S. Microbiota benefits after inulin and partially hydrolyzed guar gum supplementation: a randomized clinical trial in constipated women. *Nutr Hosp* 2012; 27:123-9.
86. Parnell J.A., Raman M., Rioux K.P., Reimer R.A. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int* 2012; 32:701-11.
87. Papathanasopoulos A., Camilleri M. Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. *Gastroenterology* 2010; 138:65-72.
88. Weickert M.O., Mohlig M., Scholl C., Arafat A.M., Otto B., Viehoff H., Koebnick C., Kohl A., Spranger J., Pfeiffer A.F. Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. *Diabetes Care* 2006; 29:775-80.
89. Bajorek S.A., Morello C.M. Effects of dietary fiber and low glycemic index diet on glucose control in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1786-92.
90. Moreno L.A., Tresaco B., Bueno G., Fleta J., Rodriguez G., Garagorri J.M., Bueno M. Psyllium fibre and the metabolic control of obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003; 59:235-42.
91. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:207-9.
92. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.: АТЕ Арт, 2010.
93. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (Suppl 1):S58-60.
94. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2011; 2:35-9.
95. Moreyra A.E., Wilson A.C., Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005; 165:1161-6.

Эффективность лечения больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией препаратом «L-орнитина L-аспартат»

С. С. Бацков, Ю. А. Сухонос

*Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никитина МЧС России;
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова*

Бацков Сергей Сергеевич – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделом гастроэнтерологии и гепатологии ВЦЭРМ им. А. М. Никитина МЧС России, главный гастроэнтеролог МЧС России, профессор кафедры терапии и интегративной медицины Института дополнительного профессионального образования «Экстремальная медицина» МЧС России. Контактная информация: bs_her@mail.ru.

Сухонос Юрий Анатольевич – доктор медицинских наук, преподаватель кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации. Контактная информация: sukhonos1@yandex.ru.

Цель исследования. Изучить влияние препарата «L-орнитина L-аспартат» (LOLA) на клиническое течение цирроза печени (ЦП) с явлениями печеночной энцефалопатии (ПЭ) 1–2-й стадии и качество жизни (КЖ) больных.

Материал и методы. Проведено открытое клиническое исследование для оценки эффективности LOLA при лечении 39 больных ЦП (28 мужчин и 11 женщин) в возрасте 31–54 лет.

Результаты. Отмечено положительное влияние лечения на уровень аммиака в сыворотке крови. Установлено, что значения показателей КЖ по таким шкалам, как физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, жизнеспособность, социальное функционирование, были ниже значений нормативных показателей КЖ практически на 50%. После лечения зарегистрировано повышение показателей КЖ по указанным шкалам, однако они не достигли нормативных значений. Согласно результатам доплерографии воротной вены, у больных ЦП отмечено уменьшение объемной скорости кровотока.

Выводы. Применение LOLA для лечения больных ЦП с ПЭ 1–2-й стадии приводит к нивелированию клинической симптоматики. Препарат оказывает благоприятное влияние не только на клинические проявления заболевания и показатели КЖ, но и опосредованно на органную гемодинамику. Эффективность LOLA подтверждается одновременной разнонаправленной положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и показателей КЖ в обеих группах: у больных 1-й группы после терапии LOLA наблюдались положительная динамика биохимических показателей крови и рост значений показателей КЖ. У больных 2-й группы, у которых до лечения определялись более выраженные биохимические нарушения по сравнению с таковыми в 1-й группе, также отмечена тенденция к улучшению показателей печеночного биохимического профиля и росту показателей КЖ по всем шкалам опросника MOS SF-36. Уникальность LOLA подтверждается также отсутствием «перекосов» фармакологического воздействия, что выразилось в одновременном улучшении двух интегральных компонентов здоровья — общего физического здоровья и общего психического здоровья.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, качество жизни, L-орнитина L-аспартат.

Efficacy of L-ornithine-L-aspartate in liver cirrhosis with hepatic encephalopathy

S. S. Batskov, Yu. A. Sukhonos

Aim of investigation. To study the effect of L-ornithine-L-aspartate (LOLA) on the course of liver cirrhosis (LC) with signs of the 1–2 stage hepatic encephalopathy (HE) and quality of life (QOL).

Material and methods. Open clinical study for estimation of LOLA efficacy was carried out at treatment of 39 LC patients (28 men and 11 women), aged 31–54.

Results. Positive effect of treatment on serum ammonia level was marked. It was found, that QOL scores by such scales as physical functioning, role physical functioning, viability, social functioning, were higher than QOL normative score levels by almost 50%. After treatment QOL scores elevation by specified scales was registered, however they have not reached normative levels. According to portal vein Doppler ultrasonography data, reduction of volumetric blood flow rate at LC is marked.

Conclusions. LOLA treatment of LC with HE of the 1–2 degree results in moderation of clinical symptoms. The drug has beneficial effect not only on clinical symptoms and QOL scores, but indirectly — to organ hemodynamics as well. Efficacy of LOLA is proved by simultaneous multidirectional improvement of clinical and laboratory parameters and QOL scores in both groups: in the 1-st group patients after LOLA treatment improvement of blood biochemistry and increase of QOL scores were observed. In 2-nd group patients with more severe initial biochemical disorders in comparison to those in 1-st group tendency for improvement of liver biochemical profile and increase of QOL scores by all scales of MOS SF-36 questionnaire was also marked. Distinctiveness of LOLA is verified by absence of pharmacological bias expressed by concurrent improvement of two integrated components of health: general physical health and general mental health.

Key words: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, quality of life, L-ornithine-L-aspartate.

Актуальность исследования

Лечение циррозов печени (ЦП), протекающих с печеночной энцефалопатией (ПЭ), остается актуальной проблемой современной гастроэнтерологии [5, 7, 9]. Это обусловлено не только продолжающимся увеличением числа больных ЦП и их полиморбидностью, но и необходимостью вследствие этого минимизации объема медикаментозной терапии до уровня необходимой [2]. Для лечения больных ЦП с проявлениями ПЭ, помимо протеинредуцированной диеты с количеством потребляемого белка 1–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки, предложен ряд лекарственных препаратов [1, 4], в том числе «L-орнитина L-аспартат» (LOLA, «Гепамерц») [6, 8, 12]. Однако клиническая эффективность монотерапии этим препаратом больных данной категории до настоящего времени мало изучена. Наряду с этим по-прежнему актуальна проблема установления взаимосвязи выраженности клинических проявлений ПЭ и качества жизни (КЖ) больных ЦП [3].

Цель настоящего исследования — изучение влияния препарата «L-орнитина L-аспартат» на клиническое течение цирроза печени с явлениями печеночной энцефа-

лопатии 1–2-й стадии и качество жизни больных.

Материал и методы исследования

Проведено открытое клиническое исследование с целью оценки эффективности препарата LOLA при ЦП, в которое были включены 39 больных (28 мужчин и 11 женщин) в возрасте 31–54 лет, находившихся на лечении в клинике ВЦЭРМ МЧС России. У 14 из них установлена алкогольная этиология заболевания, у 25 — вирусная. У всех больных диагноз верифицирован по результатам клинико-лабораторных (в том числе определение уровня аммиака в сыворотке крови), вирусологических и инструментальных (ультрасонография с доплерографией, эндоскопическая фиброэзофагогастродуоденоскопия, компьютерная томография, эластометрия печени, электроэнцефалография) исследований, которые оценивали в динамике, 23 пациентам проведено морфологическое исследование биоптатов печени.

В соответствии с классификацией ЦП по Чайлду–Пью у 25 больных диагностирован ЦП класса А (1-я группа), у 14 — класса В (2-я группа); 1-я стадия ПЭ установлена у 23 больных, 2-я стадия — у 16 больных. У 35 пациентов выявлена гепато-

мегалия, у 31 — иктеричность слизистых оболочек и кожи, у 23 — спленомегалия, у 32 — пальмарная эритема, у 27 — телеангиэктазии, у 12 — минимальный транзиторный асцит, у 15 — кожный зуд.

Исследование психоневрологического статуса больных включало выявление астериксиса, особенностей почерка, синхронизации периодов бодрствования–сон, определение времени, необходимого для выполнения теста на цифровую последовательность [10].

Оценку КЖ у всех пациентов осуществляли с помощью опросника MOS SF-36 до начала лечения и сразу после его завершения. Данный опросник имеет 8 шкал, по которым оценивают физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), жизнеспособность (Ж), психическое здоровье (ПЗ), социальное функционирование (СФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ) с диапазоном метрики по каждой шкале от 0 до 100 баллов. В качестве контрольных показателей КЖ использованы средние значения показателей шкал опросника MOS SF-36, полученные в ходе популяционного исследования с участием 2114 жителей Санкт-Петербурга, проведенного в 2003 г.

LOLA вводили внутривенно по 20 г/сут в течение 14 дней, а затем больные принимали его внутрь по 6 г 3 раза в день, растворяя гранулят в 150 мл воды (суточная доза 18 г) в течение 14 дней. Эффективность терапии у больных обеих групп оценивали путем анализа клинико-лабораторных показателей, результатов инструментальных исследований, определения психоневрологического статуса и КЖ в динамике — до и спустя 5 дней после завершения терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с применением стандартного пакета статистической программы Microsoft Office Excel 2007. В процессе анализа массива данных, имеющих параметрический характер распределения значений в выборке, их подвергали статистической обработке с расчетом средних показателей, средней стандартной ошибки и стандартных отклонений. Достоверность разности двух средних или относительных величин оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Достоверность различий между группами выявляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и критерия χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Согласно результатам проведенного исследования, у больных отмечено благотворное влияние лечения на концентрацию общего билирубина в сыворотке крови, проявлявшееся в ее снижении, повышении протромбинового индекса (ПТИ), снижении активности ферментов — индикаторов синдромов цитолиза и холестаза — аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) — и уровня аммиака (рис. 1).

Клинически у больных обеих групп на фоне терапии выявлена положительная динамика, про-

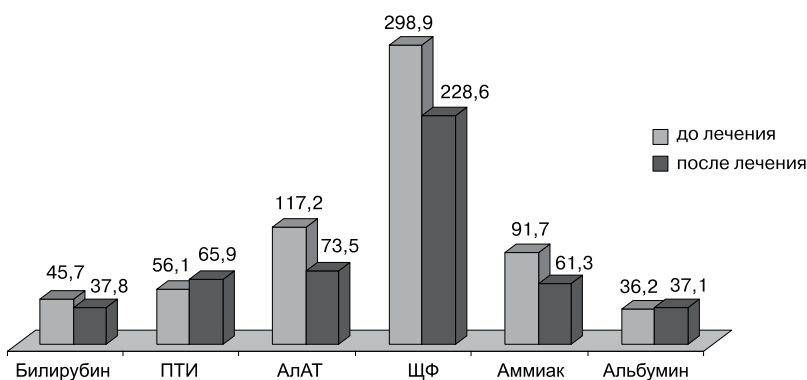


Рис. 1. Динамика биохимических показателей у больных циррозом печени в процессе лечения LOLA ($p < 0,05$).

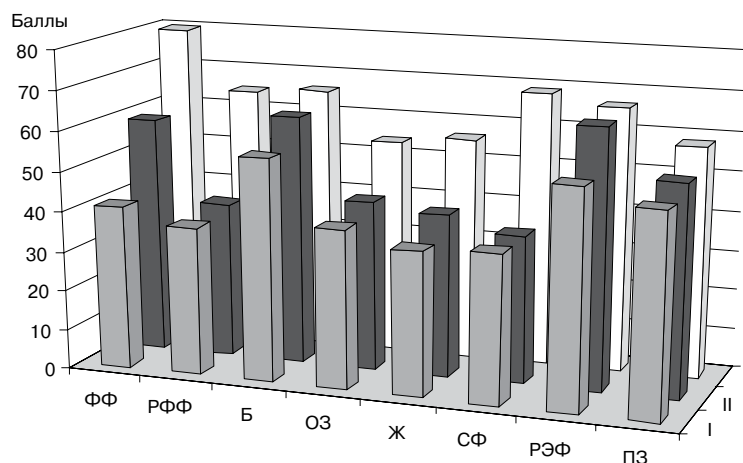


Рис. 2. Динамика показателей КЖ больных обеих групп в процессе лечения LOLA. I — показатели КЖ до лечения; II — показатели КЖ после лечения; III — нормативные показатели КЖ ($p < 0,05$).

являющаяся в снижении частоты манифестации астеновегетативного синдрома, исчезновении или снижении частоты астериксиса, улучшении почерка, синхронизации периодов бодрствование–сон, уменьшении времени, необходимого для выполнения теста на цифровую последовательность (связи чисел) с $63,3 \pm 2,7$ до $51,7 \pm 1,9$ с ($p < 0,05$). В целом в 1-й группе позитивная динамика психоневрологического статуса больных наступала раньше на 0,4 периода терапевтического курса.

Оценка КЖ больных ЦП позволила выявить ряд закономерностей, связанных с влиянием лечения на динамику ее показателей (рис. 2).

Как следует из данных, представленных на рис. 2, до лечения значения показателей КЖ больных в обеих группах были значимо ниже популяционных по всем шка-

лам опросника MOS SF-36, причем значения показателей КЖ по таким шкалам, как ФФ, РФ, Ж и СФ, ниже нормативных практически на 50%. После лечения отмечено повышение показателей КЖ по указанным шкалам, которого, однако, было недостаточно, для того чтобы они достигли нормативных значений. В то же время значение показателя по шкале СФ после монотерапии LOLA не изменилось и осталось на уровне 37 баллов. Значимое повышение показателей КЖ установлено по шкалам Б, ОЗ, РЭФ и ПЗ, а значения показателей по шкалам Б и РЭФ достигли нормы.

Для определения модели фармакологической эффективности монотерапии LOLA оценивали влияние этого препарата на физический и психический компоненты здоровья посредством математического вычисления физического и психиче-

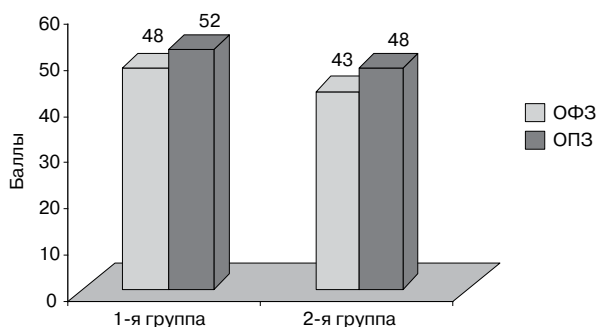


Рис. 3. Значения интегральных показателей общего физического здоровья и общего психического здоровья в группах до лечения ($p < 0,05$).

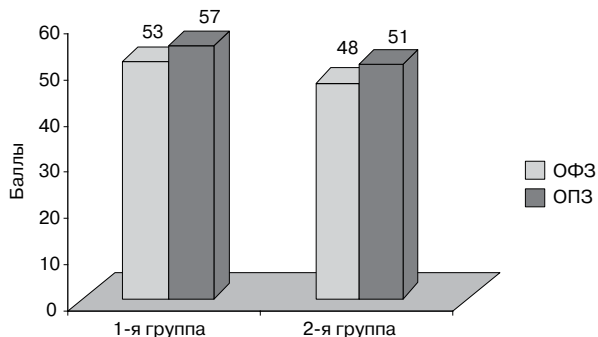


Рис. 4. Значения интегральных показателей общего физического здоровья и общего психического здоровья в группах после лечения ($p < 0,05$).

Влияние LOLA на объемную скорость кровотока в воротной вене ($n=39$)

Показатель	До лечения	После лечения
Уровень аммиака, мкмоль/л	83,7	61,3*
ОСК, мл/мин	989,3±21,1	873,5±18,9*

* $p < 0,05$.

Примечание. ОСК — объемная скорость кровотока.

ского интегральных показателей до и после лечения (рис. 3, 4).

До лечения показатель ОФЗ в 1-й группе не превышал 48 баллов, ОПЗ — 52 балла. Значения интегральных показателей во 2-й группе до лечения были ниже аналогичных показателей в 1-й группе — 43 балла и 48 баллов соответственно.

После лечения показатель ОФЗ в 1-й группе не превышал 53 баллов, ОПЗ — 57 баллов, во 2-й группе — 48 баллов и 51 балл соответственно.

При оценке КЖ больных выявлено различное соотношение показателей ОФЗ и ОПЗ в группах. Так, у больных 1-й группы отмечено увеличение значений интегральных показателей как физического, так и психического здоровья, причем одновременно,

что свидетельствовало о равномерном распределении воздействия на них LOLA.

Нами также проведена оценка состояния кровотока в воротной вене в зависимости от уровня аммиака в сыворотке крови у больных ЦП до и после лечения LOLA (см. таблицу).

Установлено, что на фоне лечения, помимо улучшения клинико-биохимических показателей и снижения уровня аммиака в сыворотке крови, согласно результатам доплерографии воротной вены, у больных ЦП отмечено уменьшение ОСК с 989,3±21,1 до 873,5±18,9 мл/мин, которое может свидетельствовать об опосредованном влиянии гипераммониемии на внутриорганный гемодинамику.

Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного исследования помогли оценить возможности клинического применения исследования КЖ больных ЦП с явлениями ПЭ 1–2-й стадии в качестве дополнительного критерия оценки эффективности их лечения. Установлено, что у больных ЦП наблюдалась положительная, но разнонаправленная динамика изменений показателей КЖ. При этом получены данные о позитивном воздействии LOLA на физический и психический интегральные компоненты здоровья, а также на ОСК.

Выводы

1. Применение LOLA при лечении больных циррозом печени с явлениями печеночной энцефалопатии 1–2-й стадии в течение 4 нед приводит к нивелированию клинической симптоматики, а в ряде случаев — и к исчезновению симптомов печеночной энцефалопатии.

2. Препарат оказывает благоприятное влияние не только на клинические проявления заболевания и показатели качества жизни, но и опосредованно на органный гемодинамику.

3. Эффективность LOLA подтверждается одновременной разнонаправленной положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и показателей качества жизни в обеих группах: у больных 1-й группы после лечения LOLA определялись положительная динамика биохимических показателей крови и увеличение значений показателей качества жизни. У больных 2-й группы до лечения были выявлены более выраженные биохимические нарушения, чем у больных 1-й группы, однако и у них отмечена тенденция к улучшению показателей печеночного биохимического профиля и показателей качества жизни по всем шкалам опросника MOS SF-36.

4. Уникальность воздействия LOLA подтверждается также отсутствием «перекосов» фармакологического воздействия, что проявляется в одновременном улучшении сразу двух интегральных компонентов здоровья — общего физического здоровья и общего психического здоровья.

Список литературы

1. Буеверов А. О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2012.— № 6.— С. 3–10.
2. Грюнграфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // Мед. мир.— 2001.— № 7–8.— С.
3. Новик А. А., Ионова Т. И. Популяционное исследование качества жизни населения Санкт-Петербурга: Руководство по использованию качества жизни в медицине.— М., 2002.— С. 114–124.
4. Плотникова Е. Ю. Роль L-орнитина L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2013.— № 2.— С. 1–9.
5. Подымова С. Д. Болезни печени.— М., 2005.— 768 с.
6. Шульпекова Ю. О., Федосына Е. А., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Опыт применения препарата «Гепта-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2005.— № 6.— С. 17–23.
7. Ficht R. D. The neurological disorder associated with acute and chronic liver diseases // Liver Intern.— 2004.— Vol. 12.— P. 23–34.
8. Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study // Hepatology.— 1997.— N25.— P. 1351–1360.
9. Kunze K. Metabolic encephalopathy // J. Neurol.— 2002.— Vol. 249.— P. 1150–1153.
10. Montagnese S., Amodio P., Morgan M. Y. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach // Metab. Brain Dis.— 2004.— Vol. 19.— P. 281–312.
11. Ortiz M., Cordoba J., Jacas C. J. et al. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment // J. Hepatol.— 2006.— Vol. 44.— P. 104–110.
12. Wright G., Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // Best practice & research clinical gastroenterol.— 2007.— Vol. 21.— P. 95–110.

Школа клинициста

Мужчина 42 лет с 30-летнего возраста страдает хроническим гепатитом С (генотип 1а, $6 \cdot 10^6$ МЕ/мл). В 2000 г. проводилась терапия интерфероном $\alpha 2b$ и рибавирином в течение 24 нед. Лечение было прекращено ввиду неэффективности — персистенция HCV РНК. В 2008 г. выполнена пункционная биопсия печени — выявлен хронический гепатит умеренной активности с выраженным фиброзом и стеатозом (F3 по шкале METAVIR). Гистологическая картина биоптата представлена на 1-й стороне обложки. Тогда же был начат курс противовирусной терапии пегинтерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином; ввиду отсутствия раннего вирусологического ответа и выраженной нейтропении повторный курс также прерван. Масса тела пациента 104 кг при росте 177 см. Не курит, употребляет около 1,5 л вина в неделю.

Вопрос 1

Какой фактор, скорее всего, не повлиял на неудачный исход

противовирусной терапии у этого пациента?

- А) Употребление алкоголя
- Б) Ожирение
- В) Генотип HCV
- Г) Уровень виремии
- Д) Степень фиброза

Ответ

А

В 2012 и 2014 гг. пациенту выполнялась фиброэластография: результат соответствовал F3, при повторном измерении — F4. В анализе крови, выполненном в ноябре 2014 г., впервые отмечена двухростковая цитопения: лейкоциты $2,8 \cdot 10^9$ /л (нейтрофилы 41%), тромбоциты $122 \cdot 10^9$ /л. Констатировано развитие цирроза печени.

Вопрос 2

Целесообразно ли проведение тройной противовирусной терапии пегинтерфероном α , рибавирином и препаратом прямого противовирусного действия

(телапревир, боцепревир, симепревир?)

- А) Да
- Б) Только с телапревиром
- В) Только с боцепревирином
- Г) Только с симепревирином
- Д) Нет

Ответ

Д

Вопрос 3

Какова оптимальная тактика ведения данного пациента?

Ответ

Безинтерфероновая терапия препаратами прямого противовирусного действия (софосбувир + рибавирин, даклатасвир + асунапревир и т. д.).

Подготовил доктор медицинских наук **А.О. Буверов**

Правила для авторов

Редакция журнала «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется копия авторского свидетельства или удостоверения. **В сопроводительной должно быть указание на то, что автор передает редакции журнала и Издательству права на публикацию статьи в журнале, возможность размножения и распространения опубликованного материала.**

3. В редакцию направляют (через почтовое отделение связи или по электронной почте mvinfo@m-vesti.ru):

а) текст статьи, набранный в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

- оригинальные исследования – до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы,
- лекции и обзоры – до 20 страниц,
- обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – до 12 страниц;

б) резюме (абстракт) на русском языке объемом не более ½ страницы;

в) сопроводительное письмо и страницу статьи с подписями авторов в отсканированном виде (при пересыл-

ке статьи посредством электронной почты).

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. **Резюме (абстракт) оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова»** (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus.

Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова».

Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения (в том числе и на английском языке).

7. Обязательно указание сведений о всех авторах в тексте статьи:

- фамилия, имя, отчество полностью, научная степень и ученое звание;
- должность и название учреждения, в котором работает автор;
- контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты;
- данные автора, ответственного за переписку, должны быть представлены на русском и английском языках.

За правильность и своевременность информации об авторах статьи

и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

8. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.

9. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подрисовочные подписи с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

11. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

12. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

13. Пристатейный список литературы (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) должен быть оформлен в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля». Все источники следует нумеровать последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем,

принятым в Index Medicus. Цитируемые русскоязычные источники должны быть переведены на английский язык.

Статьи в журналах

1). Стандартная журнальная статья

Указывают всех авторов:

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):9803.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала не указывают.

2). Организация в качестве автора

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:2824.

3). Автор не указан

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4). Том с приложением

Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ. Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 1):27582.

5). Номер с приложением

Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 231 (Suppl 2):8997.

6). Том, разделенный на части

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in noninsulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3):3036.

7). Номер, разделенный на части

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):3778.

8). Журнал, номера которого не объединяют в тома

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):1104.

9). Журнал без деления на тома или номера

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:32533.

Книги и другие монографии

10). Физические лица в качестве авторов

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

11). Редакторы, составители в качестве авторов

Norman I.J., Redfern S.J., editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

12). Организация в качестве автора и издателя

Institute of Medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program*. Washington: The Institute; 1992.

13). Материалы конференции

Kimura J., Shibasaki H., editors. *Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology*; 1995 Oct 15–19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

14). Доклад на конференции

Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K.C., Degoulet P., Piemme T.E., Rienhoff O., editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sep 6–10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 15615.

15). Диссертация

Kaplan S.J. *Posthospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]*. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

16). Патент

Larsen C.E., Trip R., Johnson C.R., inventors; Novoste Corporation, assignee. *Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart*. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

Другие опубликованные материалы

17). Газетная статья

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col.5).

Неопубликованные материалы

18). В печати

Примечание: вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулиров-

ку «готовится к выходу», так как не все статьи будут напечатаны.

Leshner A.I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Электронные материалы

19). Журнальная статья в электронном формате

Morse S.S. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial on line] 1995 Jan–Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

20). Монография в электронном формате

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM]. Reeves J.P.T., Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется. Авторский гонорар за незаказанные редакцией статьи не выплачивается.

16. Редакция оставляет за собой право размещать статьи и их фрагменты (резюме) в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Адрес для корреспонденции: 127434, г. Москва, а/я 116, журнал «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии».

Адрес редакции: г. Москва, ул. Складочная, д. 3, стр. 3.

Телефон/факс: (495)980-8928.

Эл. почта: mvinfo@m-vesti.ru

Правила также доступны в Интернете по адресу: www.m-vesti.ru